

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

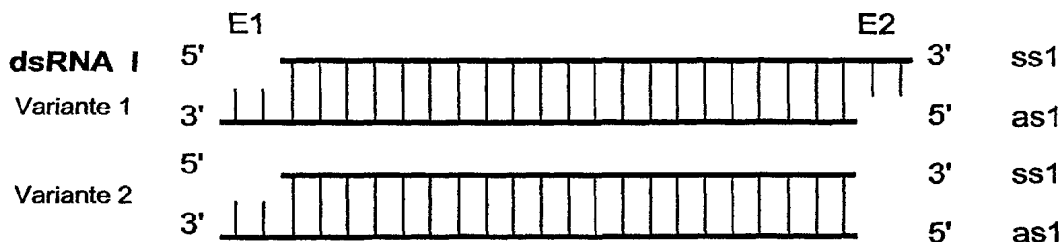
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
25

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
30

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
35

Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),

5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,

20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,

25 Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,

Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,

30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

35

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
25 87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

10

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

20

25

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

30

35

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der
10 Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens
15 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
bition der Genexpression wurden transient transfizierte
20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 $\mu\text{g/ml}$, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 μl Wachstumsmedium ausgesät.

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 μg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 μl . Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 μg Plasmid-DNA 1 μl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 μl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 μg Plasmid-DNA 0,5 μl Lipofectamine in insgesamt 10 μl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 μl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 μl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 μl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Mausfibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris,
25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia fotografiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

2. zum Zeitpunkt 0

3. für 30 Minuten

4. für 1 Stunde

10 5. für 2 Stunden

6. für 4 Stunden

7. für 12 Stunden

8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation

S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)

15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)

2. für 30 Minuten

3. für 2 Stunden

20 4. für 4 Stunden

5. für 6 Stunden

6. für 8 Stunden

7. für 12 Stunden

8. für 24 Stunden

25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)

S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

2. für 30 Minuten

30 3. für 4 Stunden

4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 ke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 μ l Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β -Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na_3VO_4 mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 μ g/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μ l 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 μ l Ammoniumpersulfat (10%), 9 μ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.

10 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

25

30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-

5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei
10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUA AAAU UCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2⁵-19-2⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
---------------------	----------------	--	--------

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - *American Type Culture Collection*; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4
20 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

5 Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-III A non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

30 40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.
20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das
20 Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei
Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der
eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder pro-
zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

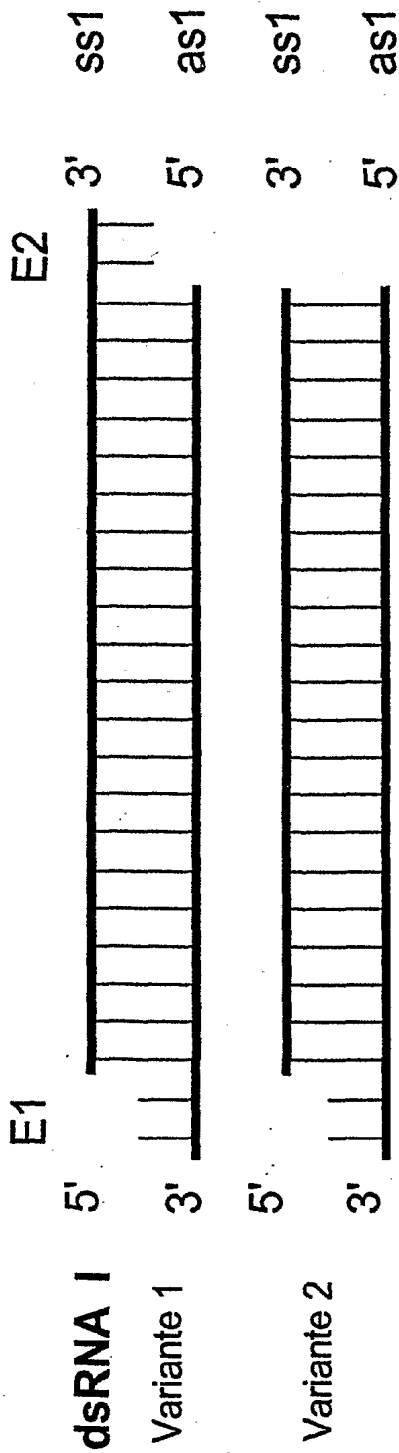


Fig. 1a

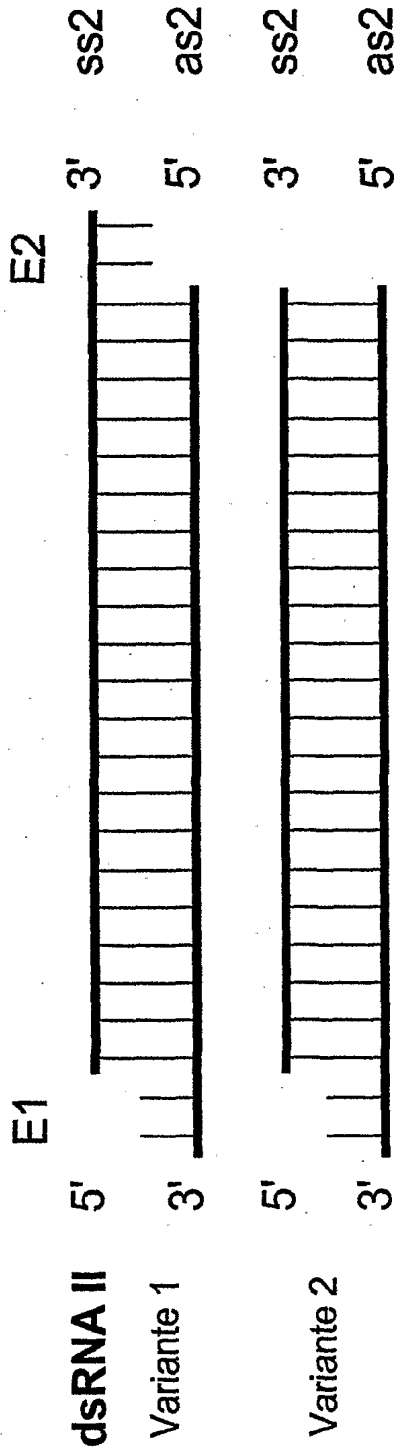


Fig. 1b

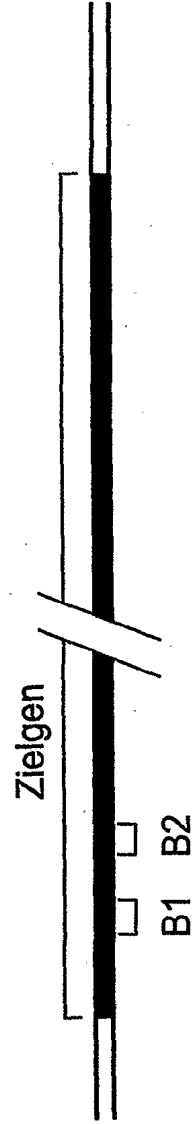


Fig. 2

2/20

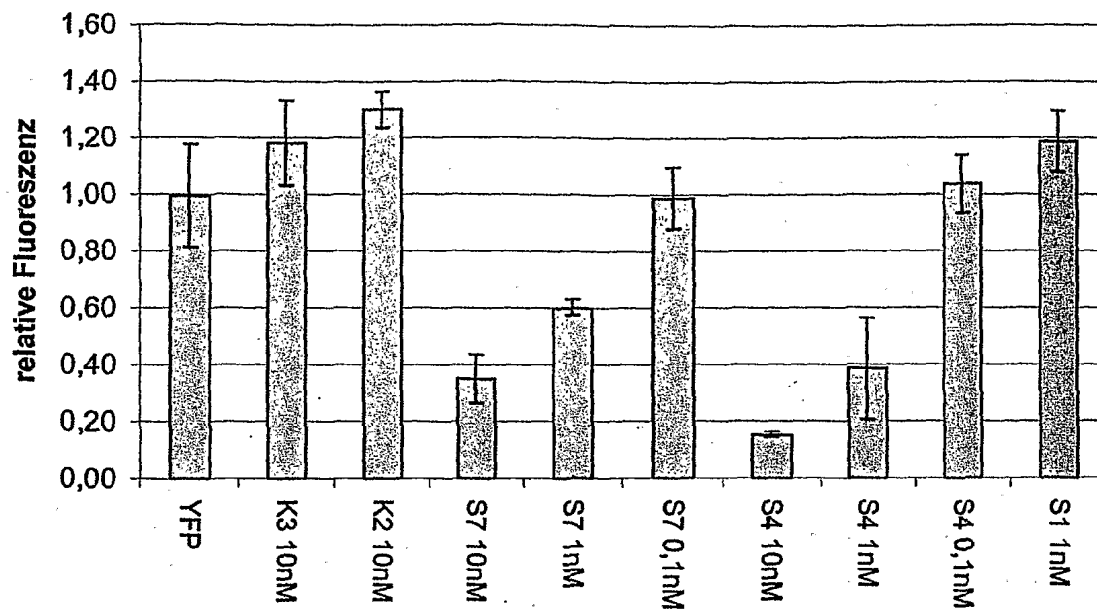


Fig. 3

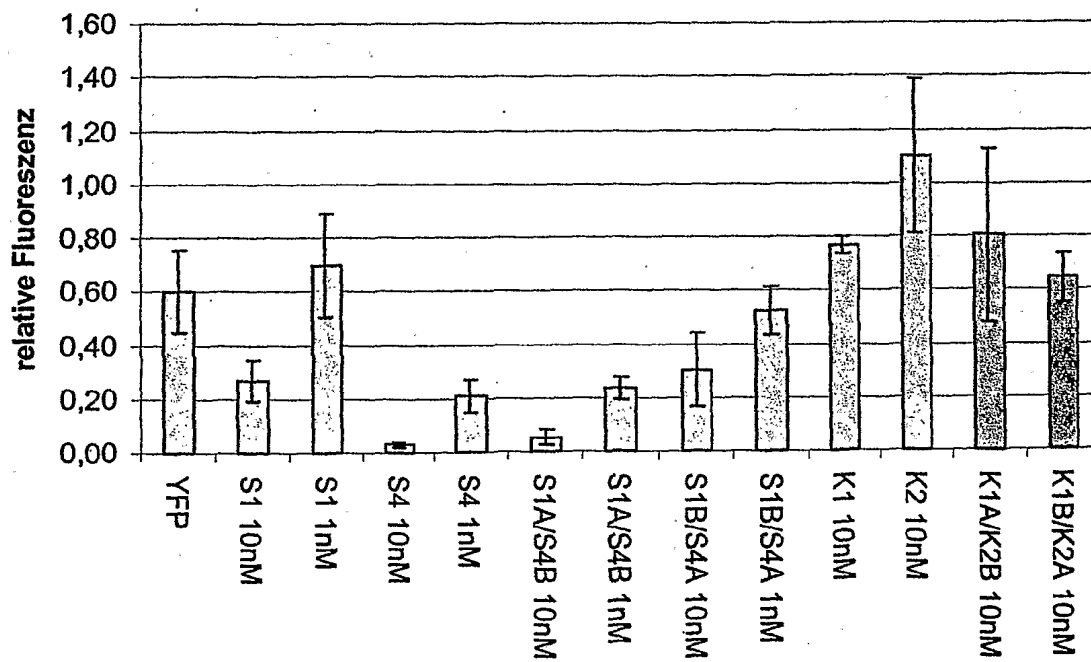


Fig. 4

3/20

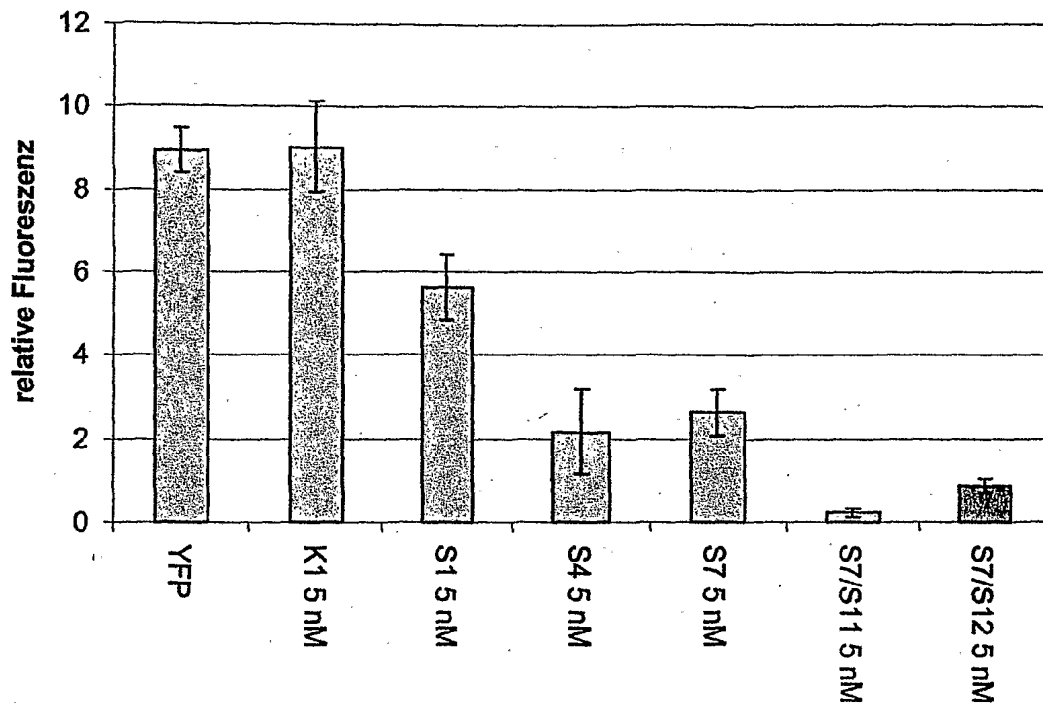


Fig. 5

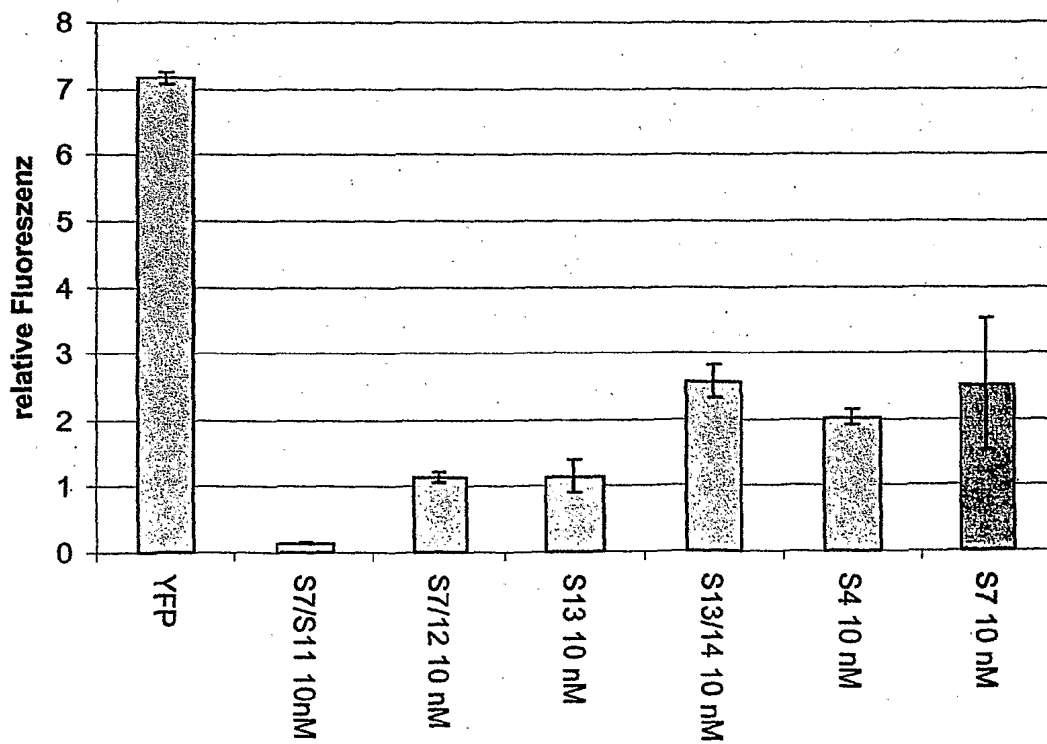


Fig. 6

4/20

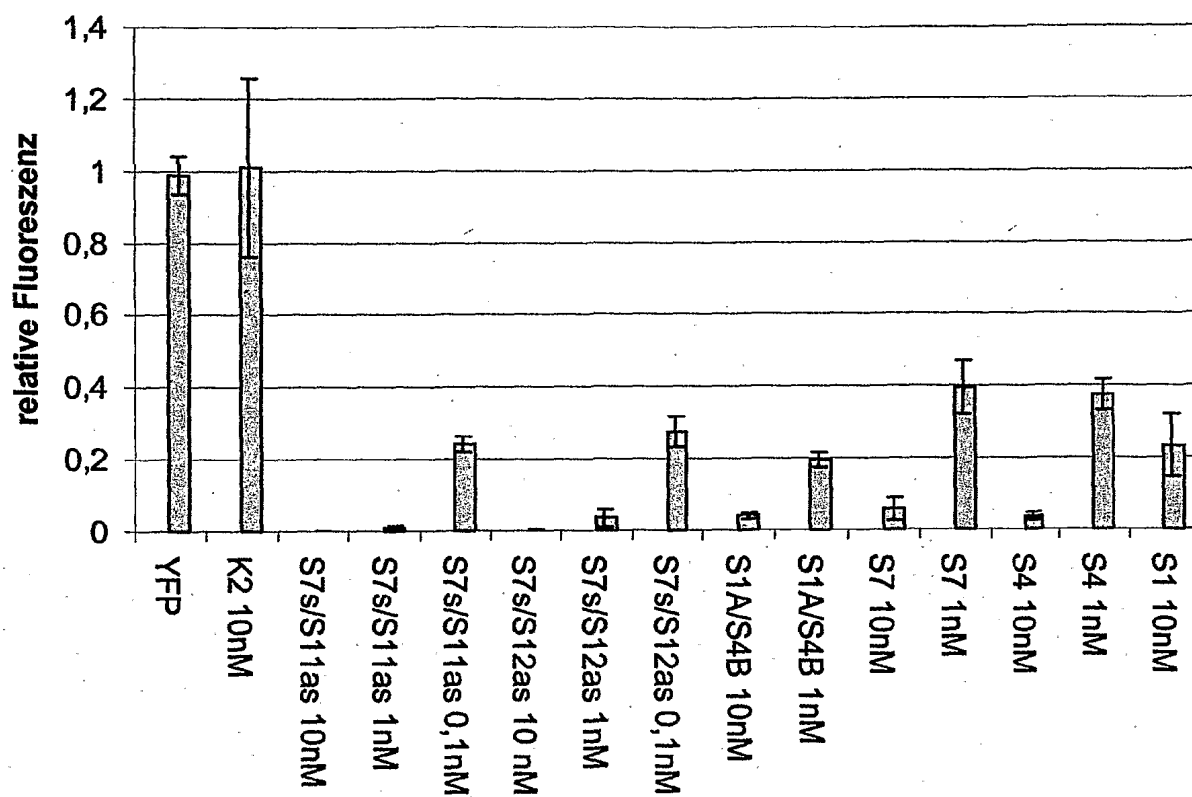


Fig. 7

5/20

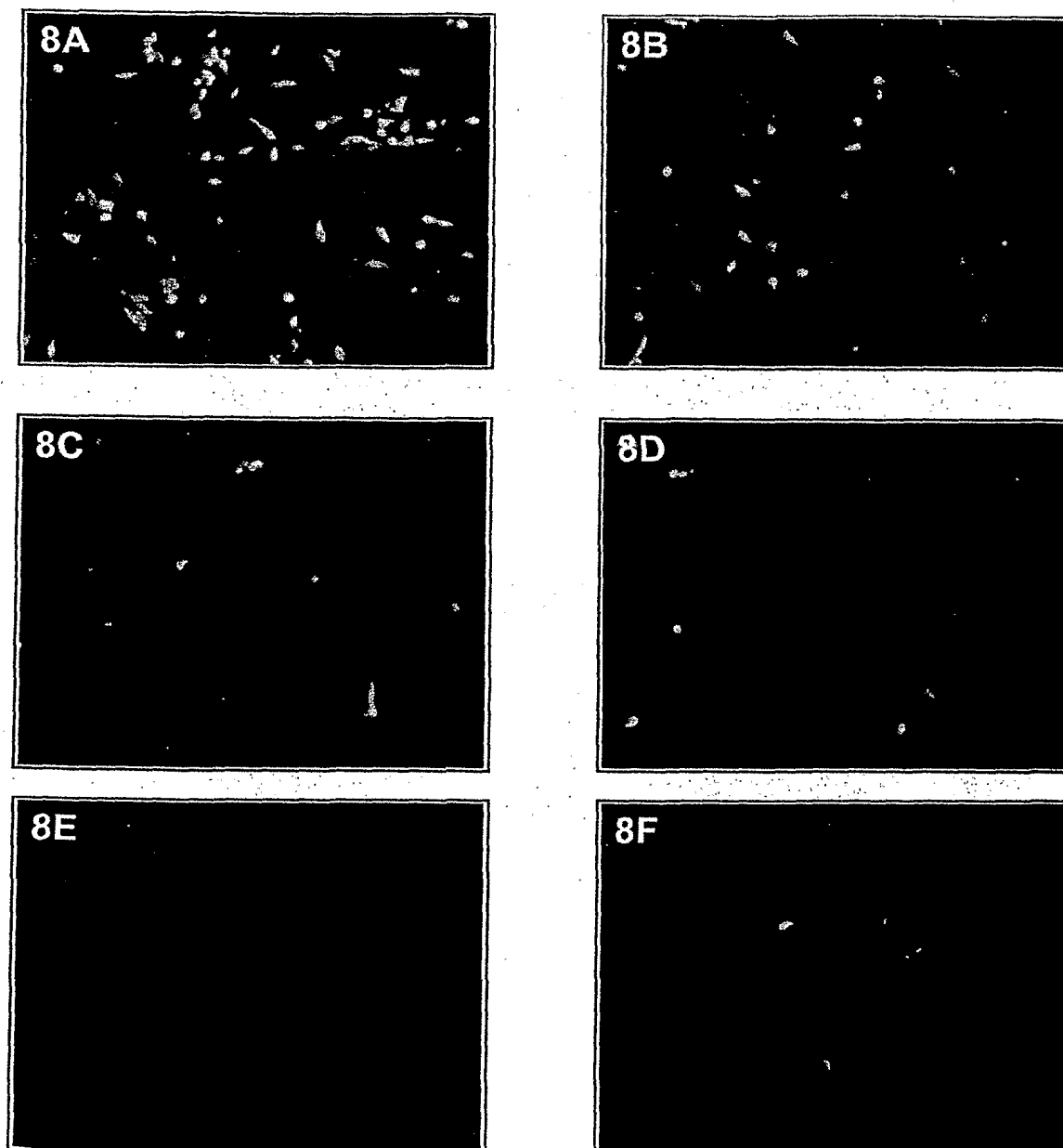


Fig. 8

6/20

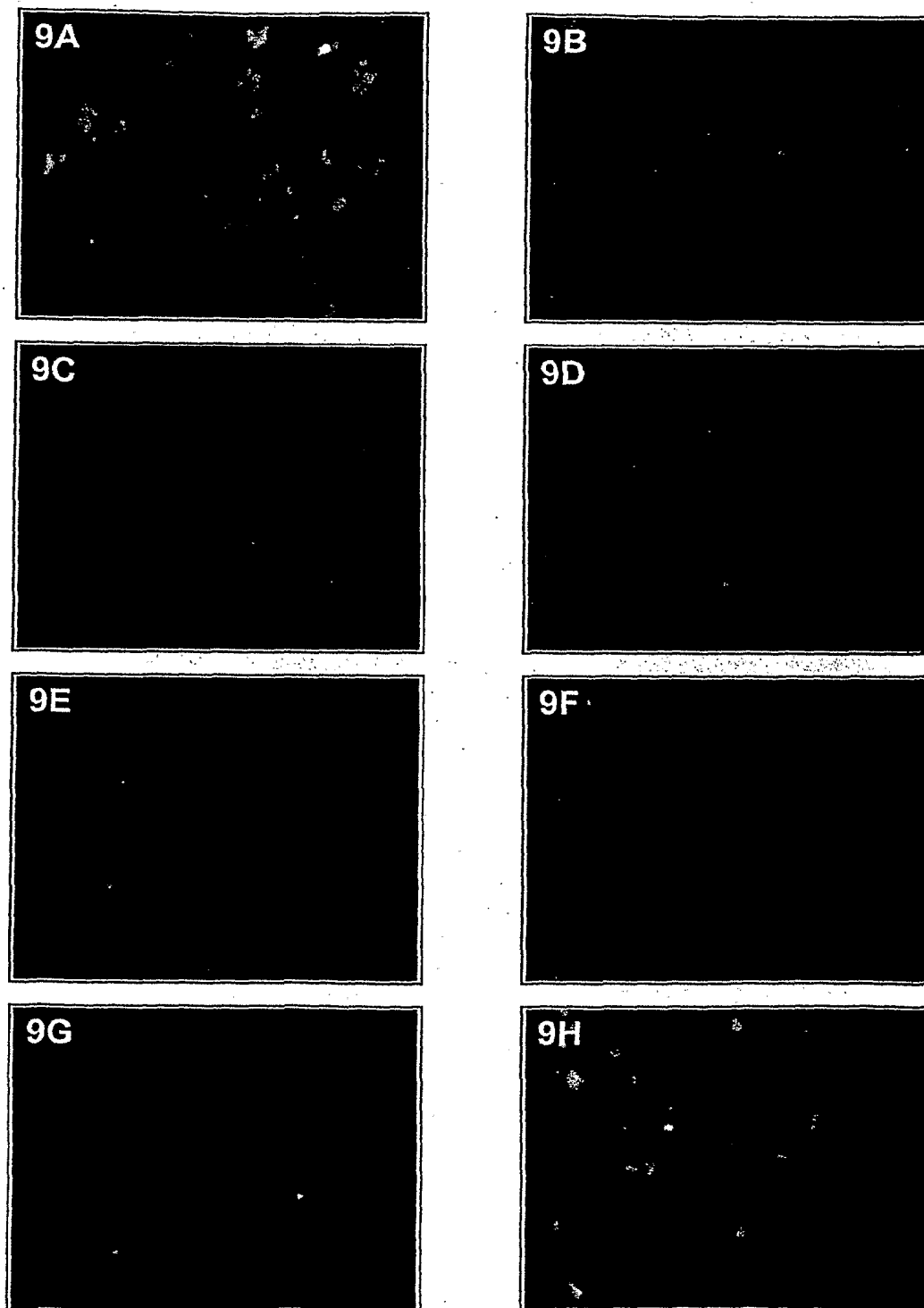


Fig. 9

7/20

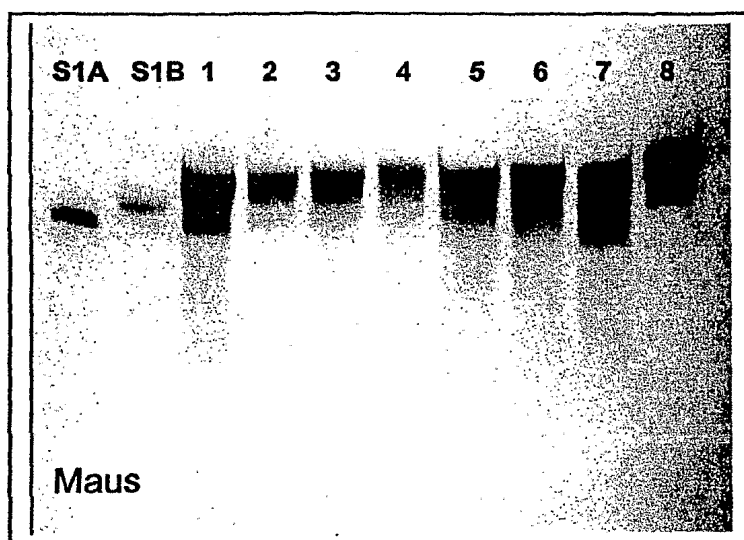


Fig. 10

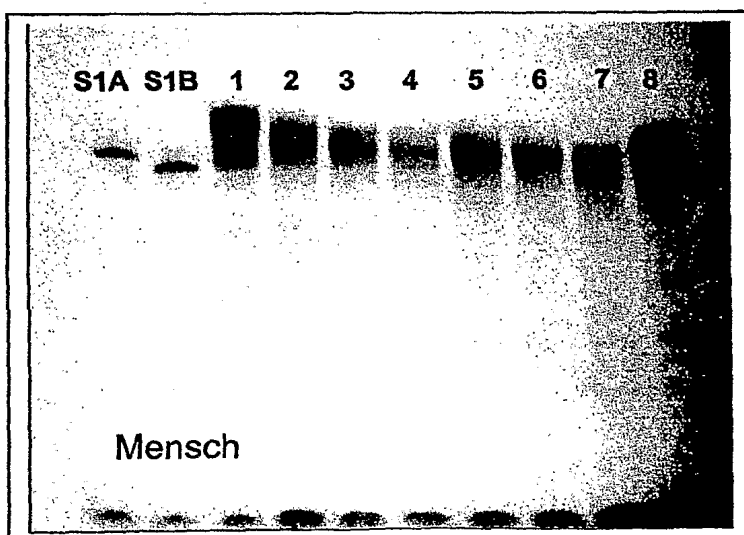


Fig. 11

8/20

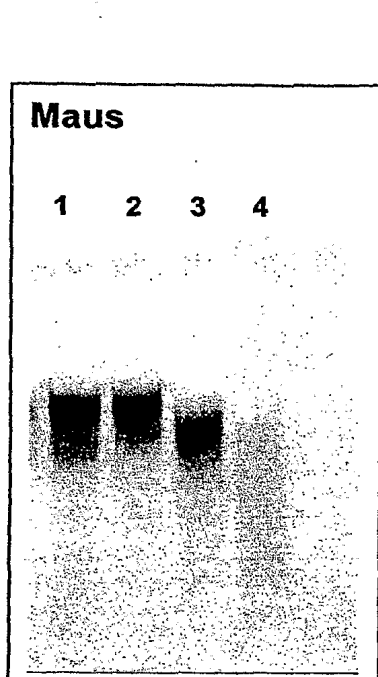


Fig. 12

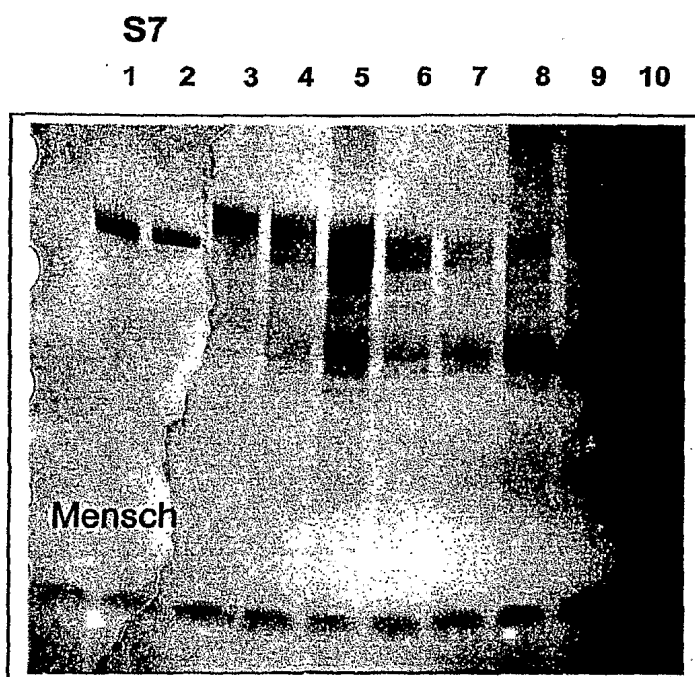


Fig. 13

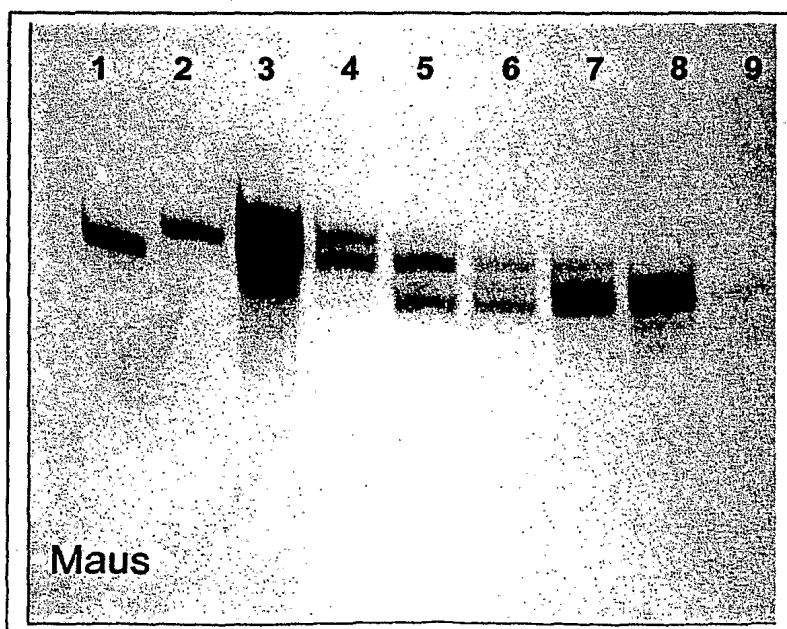


Fig. 14

9/20

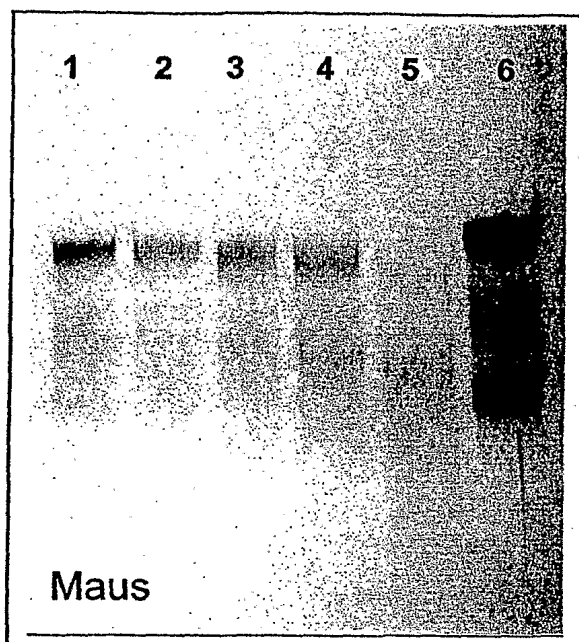


Fig. 15

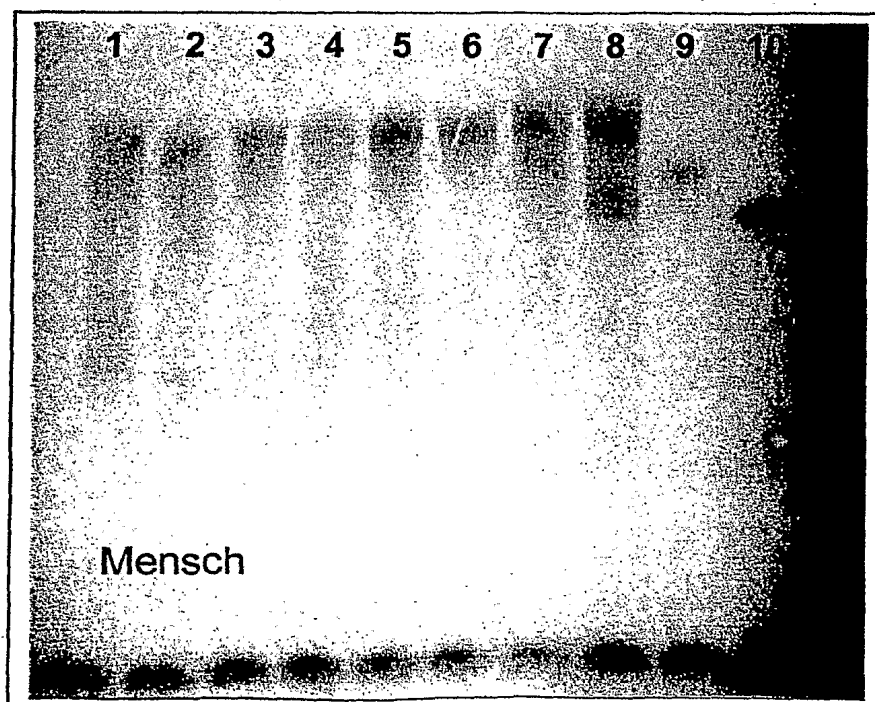


Fig. 16

10/20

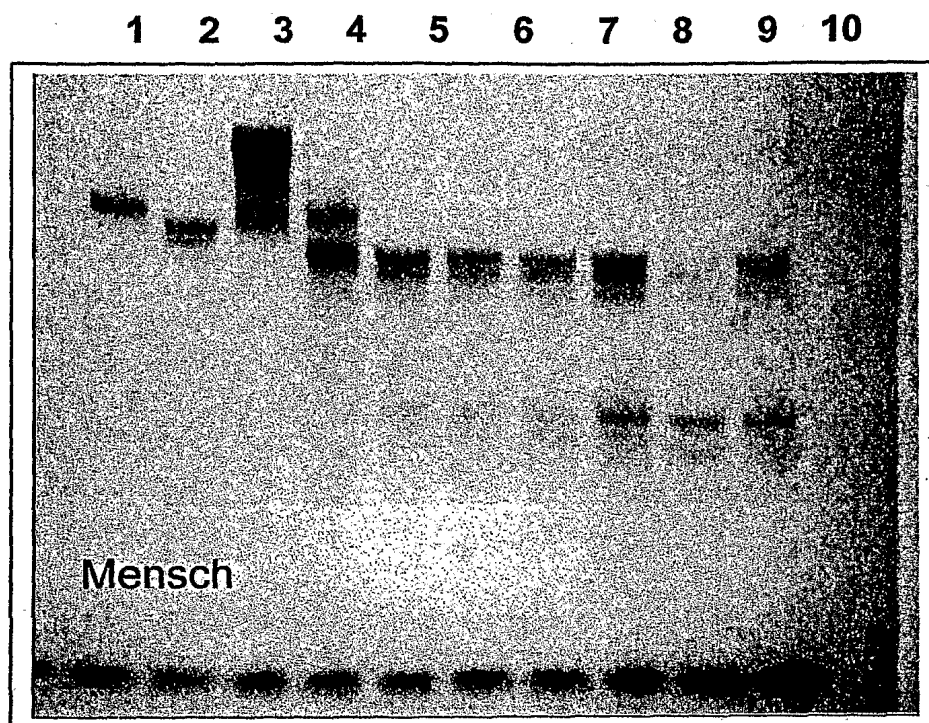


Fig. 17

11/20

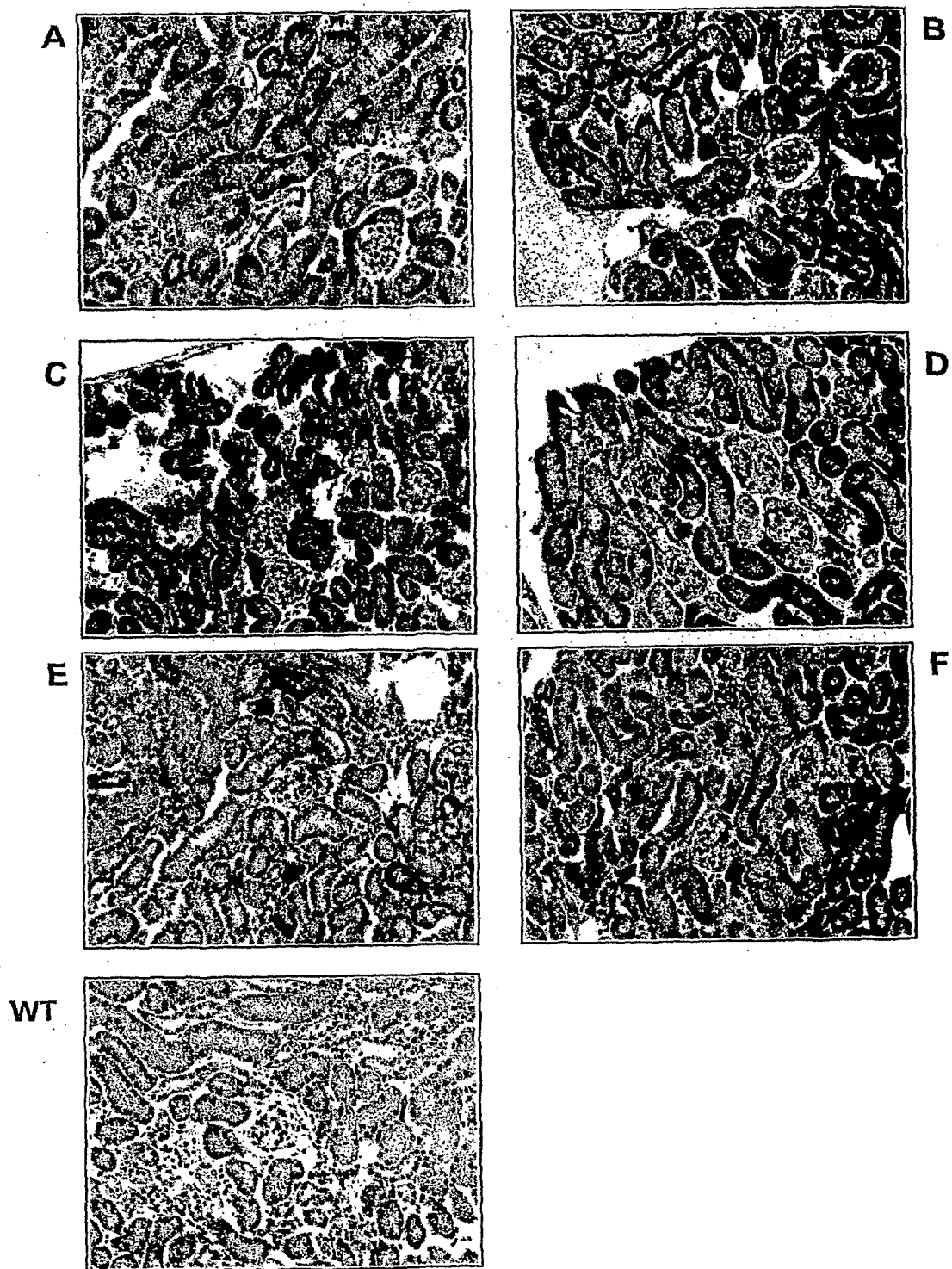


Fig. 18

12/20

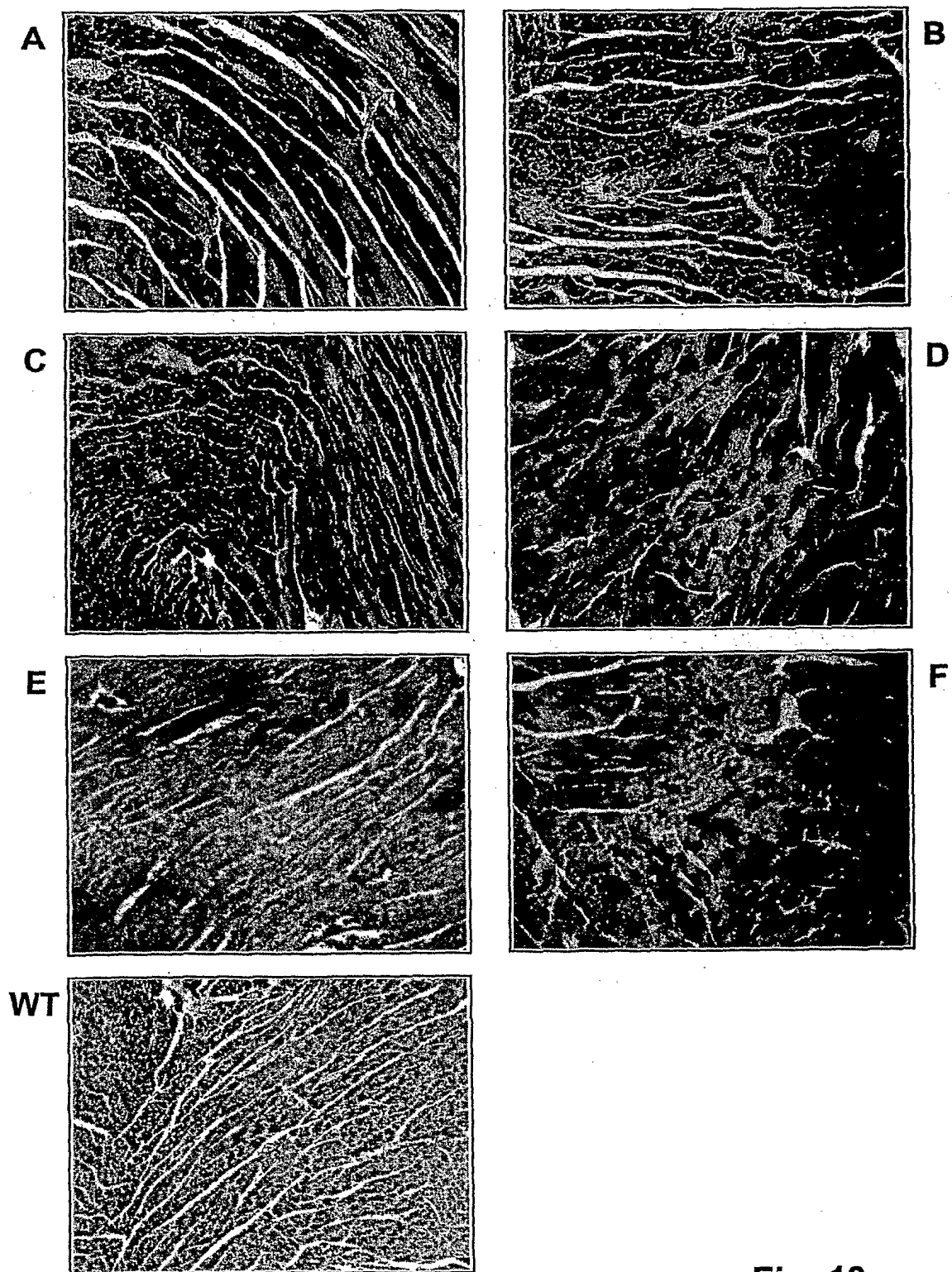


Fig. 19

13/20

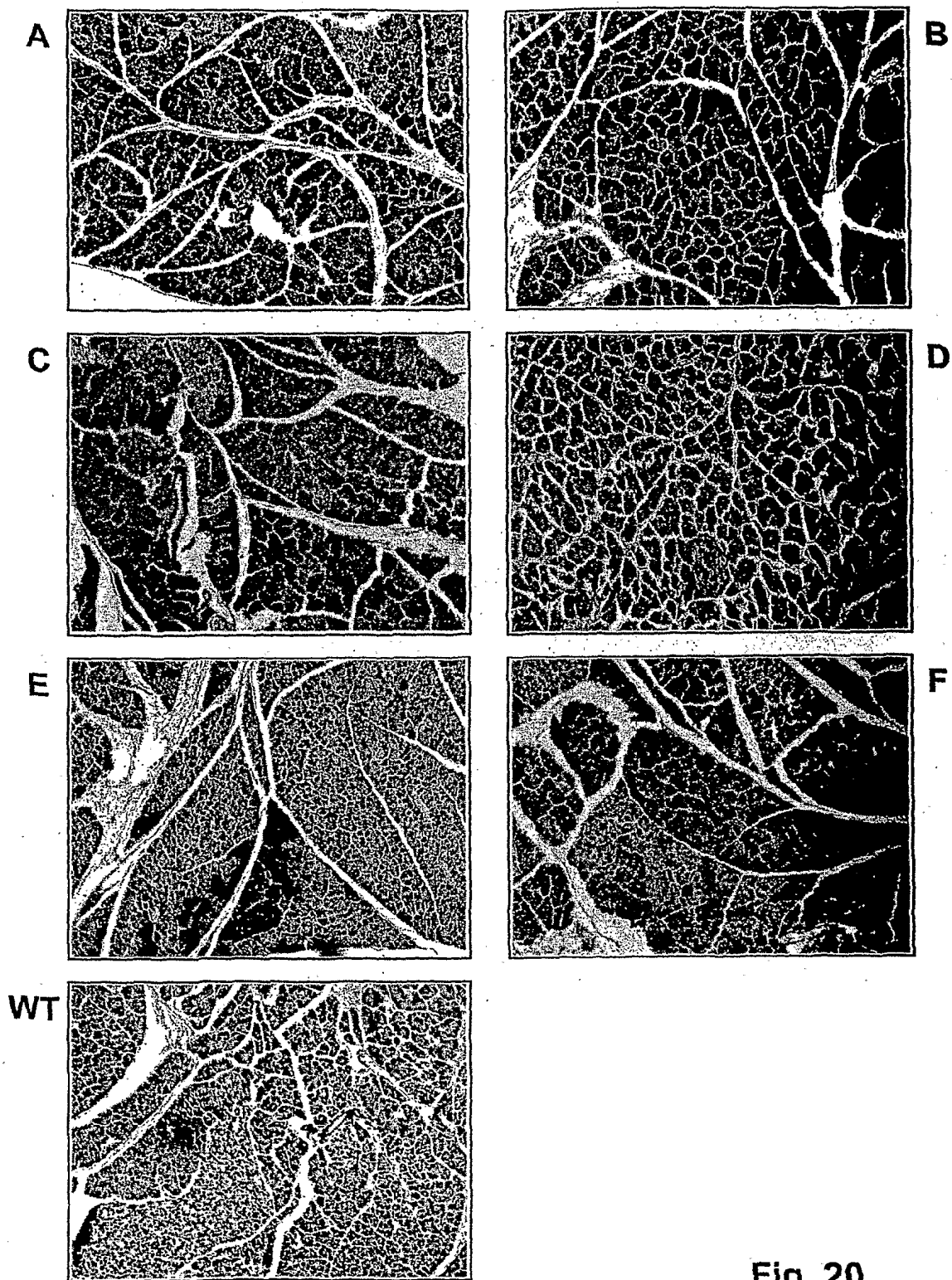


Fig. 20

14/20

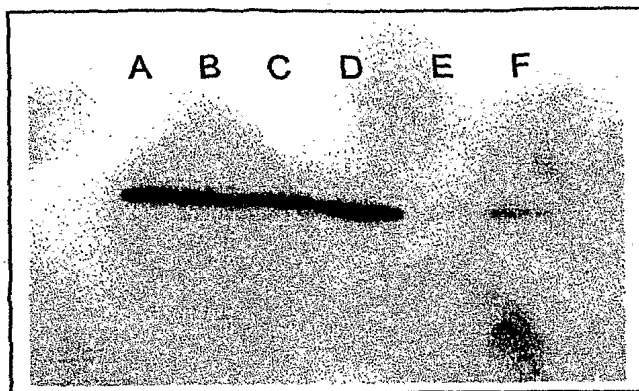


Fig. 21

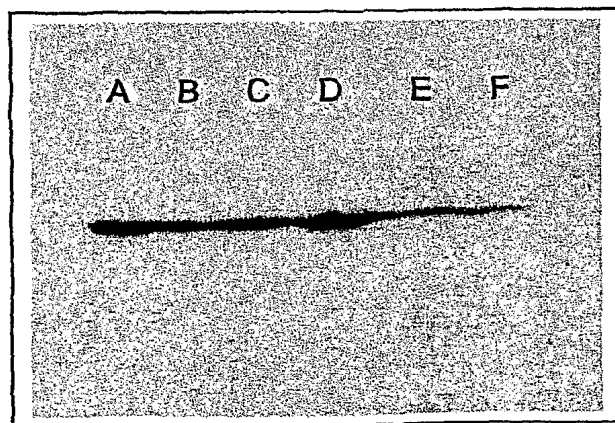


Fig. 22

15/20

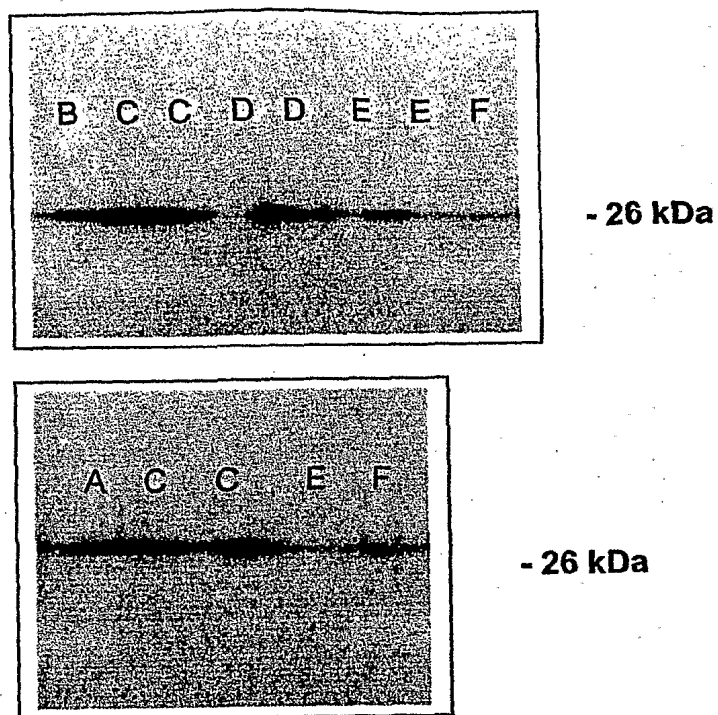


Fig. 23

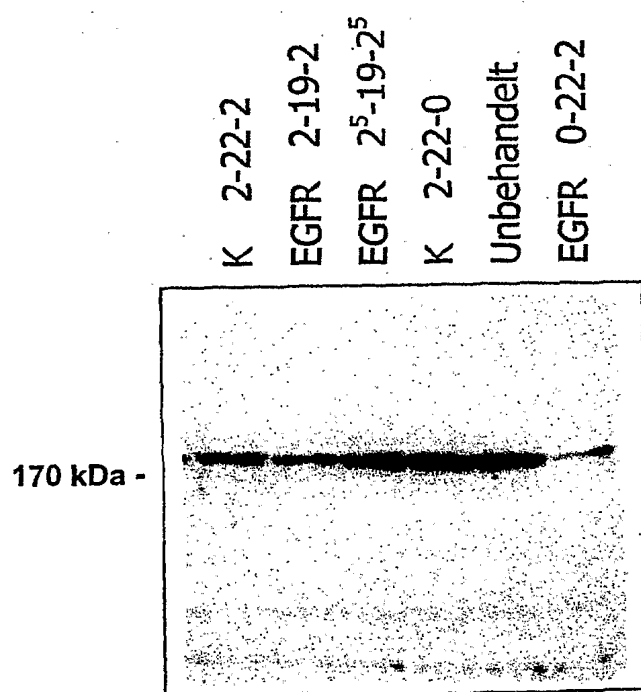


Fig. 24

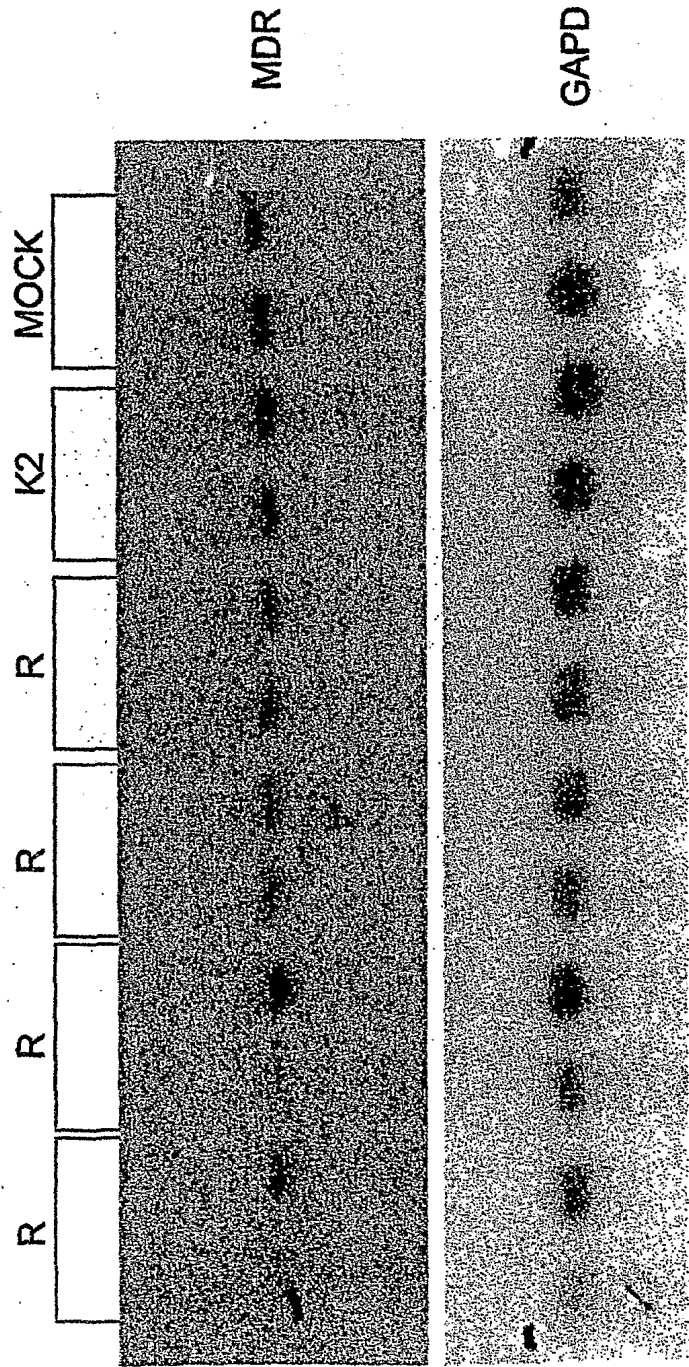


Fig. 25a

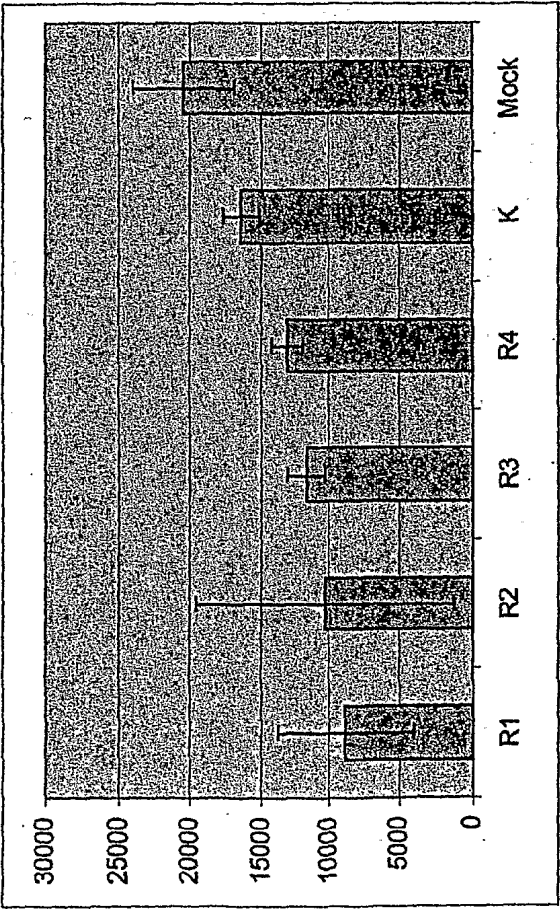


Fig. 25b

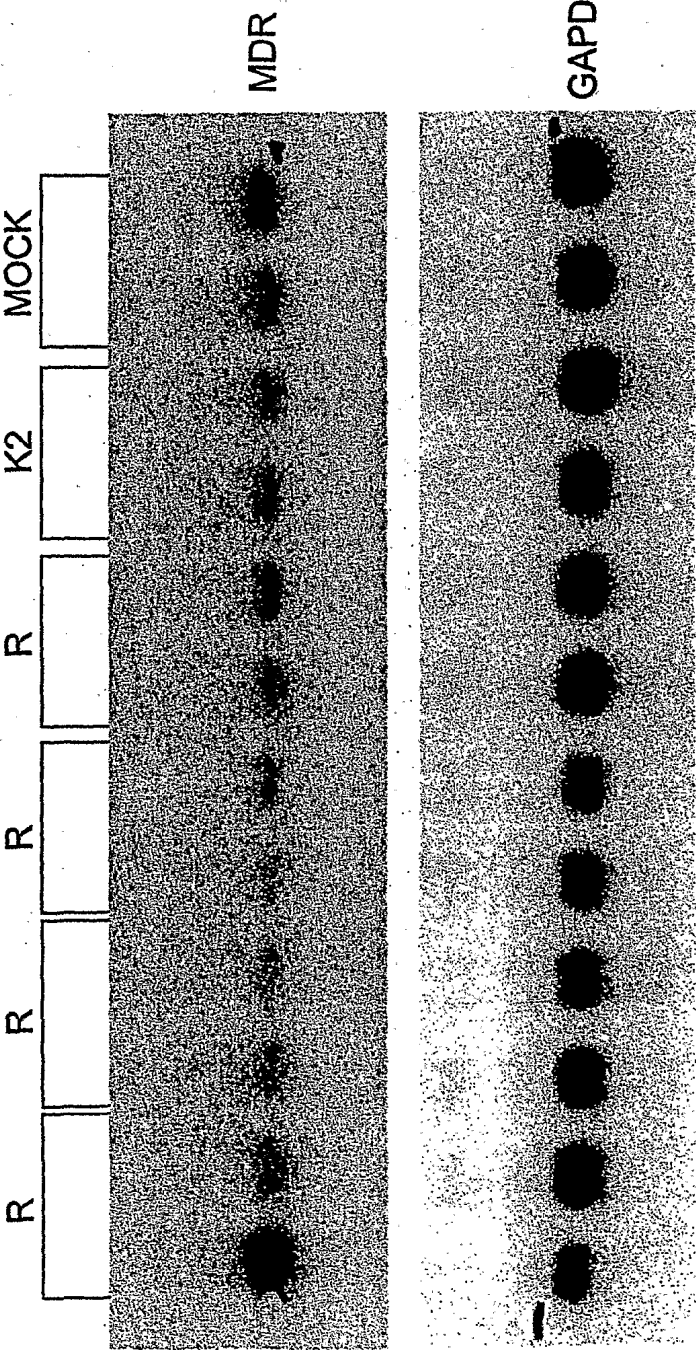


Fig. 26a

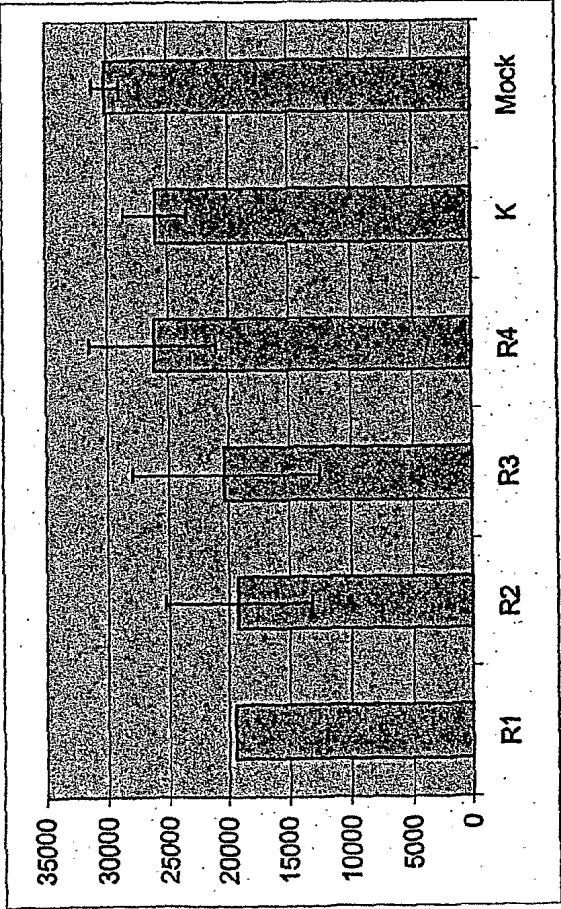


Fig. 26b

20/20

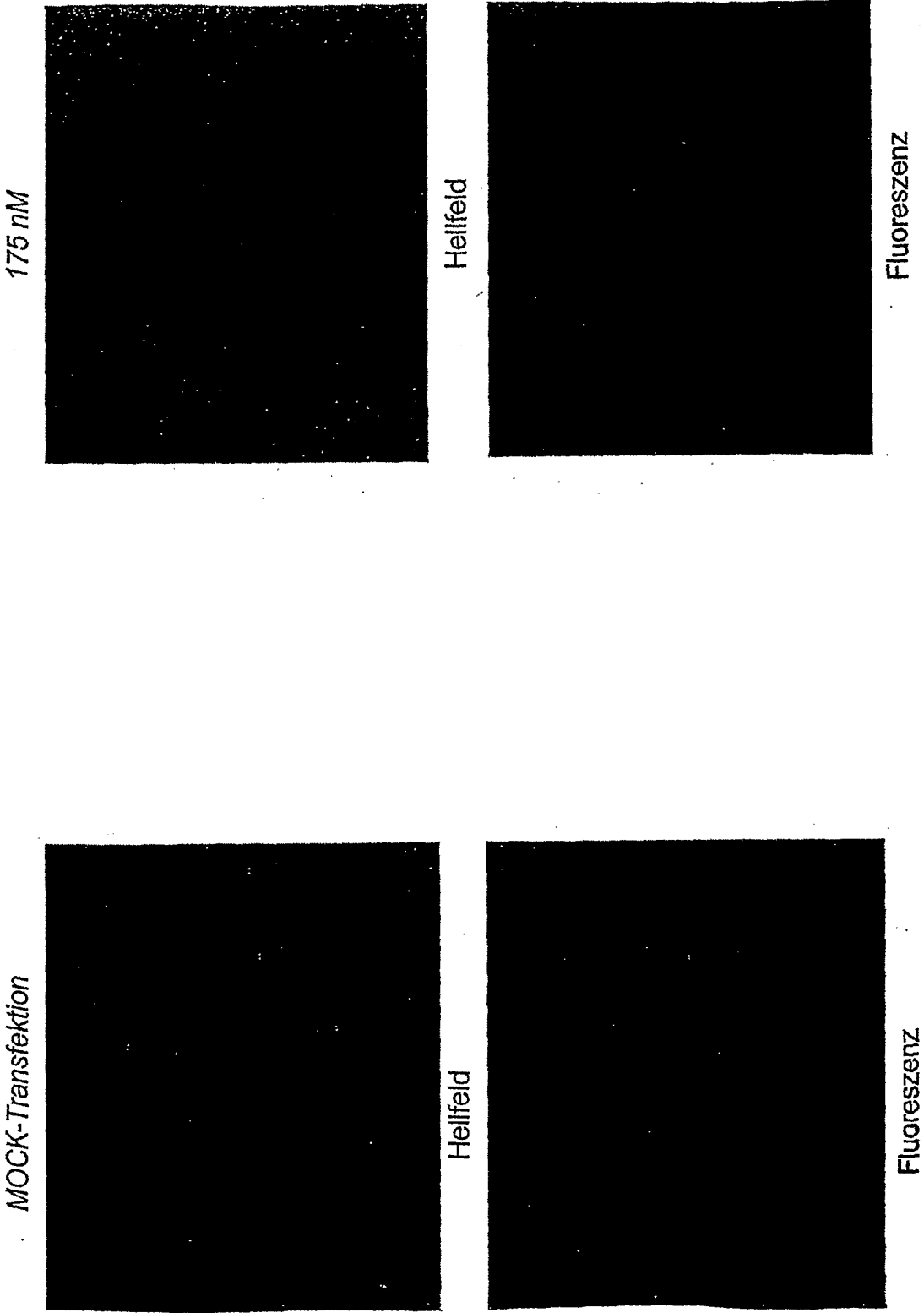


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30

<400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgccca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccggtgccc	tgtgtggccc	tgggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcagggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggt	gcctgtagga	780
cgggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgccctgc	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttggggaa	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
ggggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcagtgc	tgcccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaaccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtcgg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tgggtgcagcc	1680
ttgttgcttg	ggattctcgt	tttcgggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtgggt	1800
acctccaggc	atacaggagc	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccggg	aggctgggtct	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggctcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcattgggcca	gttttagccac	ccgcataattc	tgcattctgga	agggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctgggtc	cctggggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctgggtgcc	2280
	agaaacatct	tggtgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtgt	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccagggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcgggac	ttcaccacag	ccagcgtatgt	gtggagcttt	2460
10	gggatttgtg	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccgggtgc	cccctcctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcccagc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtagctctt	cgctgcacca	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgatct	gaaccgtctc	tgagtgggtc	gagtcacatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacacccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgcgc	gcaggccgggc	ggggcgggagc	ggacaccgag	gccggcgtgc	agggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtggg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttcccttg	tgggcgccagc	tccctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccacac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgctccgt	ggggccgctc	accgcgaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatcgggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgctgcagg	gcttggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtggtgc	caccggggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tgggcagtggtg	ctgggtgccc	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgccctggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggg	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgacacg	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaaag	1140
50	gtggagctgc	cctggagccc	cctcaggagc	agcggggggc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtctg	gcccagagtct	gggggaatcg	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagttag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagccccc	caaggtgagg	1440
55	ctggagggcc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcaccccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaggtacga	ggtaacttac	gcgaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcgcga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtggtcc	tgcttctggg	gctggcagga	ggttggcttct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgcagtc	cccgaggagc	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagtcc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccg 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggg cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcatgttca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaa 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctcgt cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctggaggggg 2820
 gtgcccttcc gcacgggtgc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgc gctgccccgg caccagaagc gcctgccta cagcctgctg 3000
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 35 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttactcttac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcctcagttt 420
 40 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gttaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgettgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggagggttag agggctcttg gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtagaga aggcgaatgg ctgtgaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaaaggg ttttatgtgc caagcttgc gaccaggttt gaccagggtt 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtg ccgcctcaca gttctactca ggaagatggg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgtagcc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gcccctggag acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctcgacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agacctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agttttgctgc ggctcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcagggaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaag ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaatacga gcccgaaacg ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtca tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gaggtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgtttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcacgtggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aaggtttctg	atttcggact	ttcgcggtgtc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttatata	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcagggtg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatatc	totaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcaccg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggcccc	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataaact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	gggtgtatatt	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttcagg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatagaagt	gaacacccag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggctttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtcogtgtg	420
	ttctataaaa	agtgctccact	cacagtcccg	aatctggccc	agtttcctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	gggtggaagt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatgggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgccctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaat	gcccaccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	cogtccacca	tctgtccccc	tgaacttgat	ttcaaattgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	accccagcaa	gtgccgacct	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	cacccacacg	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
50	tcctaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggctccaggct	caagatacag	tgtggcactg	tggtggcactg	1200
	gcttggtctg	aaccagatcg	gcccattggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaaccctct	cacttcctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtg	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggttaactc	cacagtcctt	ctggtctctg	tctcgggcag	tgtgggtgctg	1500
	gtggttaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggt	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcaccc	1680
60	tgcatthaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctgggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttcctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgacctt	1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatgggtc	cttgggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tgggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcattcgtga	tctggccgca	cggaaacatcc	tgggtgaacag	caacttgggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttgg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgcttatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccccctcc	aatggactgc	cccattgcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccccgtga	ttctctgctg	tggatatcagt	gggcgatttg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcgagaa	tgggtccccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
30	atggttttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attatttttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
	tttgcacaca	caggggagge	gcagggtgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttctctc	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagttgt	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaaagtcat	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacatttta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccca	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgtctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttctctctt	agtcgagggt	cgaggggacat	gtgtcagcag	tgacagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgcccat	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggtccca	960
45	tctgaccacac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtccctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgttaag	cgggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacatttg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtctatg	acctgctagc	ccacgttaat	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaaatga	1260
50	gtttctgact	taagccgata	ccagaggctc	tttctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgag	tggagttaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcatcccaat	ggagtcatca	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaaacagt	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaaac	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacctt	catttttggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattggggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacccaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacct	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggt	1920
	gcaggagaat	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccagggaa	aagagatggt	1980
	cgagttagca	taaaaacctt	gaaagttggg	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

5 tgtgaagcaa gcatcatggg gcagtttgac caccctaatg ttgtccattt ggaagggggt 2100
 gttacaagag ggaaaccagt catgatagta atagagttca tggaaaatgg agccctagat 2160
 gcattttctca ggaaacatga tgggcaattt acagtcattc agtttagtagg aatgctgaga 2220
 ggaattgctg ctggaatgag atattttggct gatattgggat atgttcacag ggaccttgca 2280
 gctcgcaata ttcttgtcaa cagcaatctc gtttgttaaag tgtcagattt tggcctgtcc 2340
 cgagttatag aggatgatcc agaagctgtc tatacaacta ctgggtggaaa aattccagta 2400
 aggtggacag caccggaagc catccagtag cggaaattca catcagccag tgatgtatgg 2460
 agctatggaa tagtcatgtg ggaagttatg tcttatggag aaagacctta ttgggacatg 2520
 tcaaatcaag atgtttataaa agcaatagaa gaaggttata gtttaccagc acccatggac 2580
 10 tgcccagctg gccttcacca gctaattgtt gattgtttggc aaaaggagcg tgctgaaagg 2640
 ccaaaatttg aacagatagt tgggaattcta gacaaaatga ttcgaaacct aaatagtctg 2700
 aaaactcccc tgggaacttg tagtaggcca ataagccctc ttctggatca aaacactcct 2760
 gatttcacta ccttttgttc agttggagaa tggctacaag ctattaagat ggaaagatat 2820
 aaagataatt tcacggcagc tggctacaat tcccttgaat cagtagccag gatgactatt 2880
 15 gaggatgtga tgagtttagg gatcacactg gttggtcatc aaaagaaaat catgagcagc 2940
 attcagacta tgagagcaca aatgctacat ttacatggaa ctggcattca agtgtga 2997

<210> 6
 20 <211> 3217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A8
 <310> XM001921

<400> 6
 30 ncbsncvwrh mdnctdrtn nmstrctrst tanmymmsar chbmdrtnc tdstrctrn 60
 mstmmtanmy rmtsndhstr ycbardasna stagnbankg rahcsmdatv washtmantt 120
 hdbbrandnkb arggnbankh msansahar tntanmycsm bmrnarnvnd tnhsmsansa 180
 hamrnaaccs snmvrsmnga tggccccgcg ctgccccctg cgctctgggt 240
 cgtcacggcc gcggcgggcg cgccacactg cgtgtccgcg gcgcgcggcg aagtgaattt 300
 gctggacacg tcgaccatcc acggggactg gggctggctc acgtatccgg ctcatgggtg 360
 35 ggactccatc aacgaggtgg acgagtcctt ccagcccatc cacacgtacc aggtttgcaa 420
 cgctcatgagc cccaaccaga acaactggct gcgcacgagc tgggtcccc gagacggcg 480
 cggcgcgctc tatgttgaga tcaagtttac cctgcgcgac tgcaacagca tgccctgggtg 540
 gctgggcacc tgcaaggaga ccttcaacct ctactacctg gagtcggacc gcgacctggg 600
 ggccagcaca caagaaagcc agttcctcaa aatcgacacc attgcgggcg acgagagctt 660
 40 cacagggtgcc gaccttggtg tgcggcgctc caagctcaac acggagggtg gcagtgtggg 720
 tccccctcagc aagcgcggtc tctacctggc cttccaggac ataggtgcct gcctggccat 780
 cctctctctc cgcactactc ataagaagtg ccctgccatg gtgcgcaatc tggctgcctt 840
 ctoggaggca gtgacggggg ccgactcgct ctactgtgtg gaggtgaggg gccagtgcgt 900
 gcggcactca gaggagcggg acacacccaa gctgactgc agcgcgagg gcgactgggt 960
 45 cgtgcccata ggcaaatgcg tgtgcagtgc cggctacgag gagcggggg atgcctgtgt 1020
 ggctgtgag ctgggcttct acaagtcagc ccctggggac cagctgtgtg cccgctgccc 1080
 tccccacagc cactccgcag ctccagccgc ccaagcctgc cactgtgacc tcagctacta 1140
 ccgtgcagcc ctggaccgcg cgtcctcagc ctgcaccgg ccacctcgg caccagtga 1200
 cctgatctcc agtgtgaatg ggacactcag gactctggag tgggccccct ccctggacct 1260
 50 aggtggcgcg agtgacatca cttacaatgc cgtgtgccc cgctgcccct ggacactgag 1320
 ccgtgcgag gcatgtggga gcggcaccgc ctttgtgccc cagcagacaa gcctgggtga 1380
 ggccagcctg ctggtggcca acctgctggc ccacatgaac tactccttct ggatcgaggc 1440
 cgtcaatggc gtgtccgacc tgagccccga gccccgcgg gccgctgtgg tcaacatcac 1500
 cacgaaccag gcagccccgt cccaggtggt ggtgatccgt caagagcggg cggggcagac 1560
 55 cagcgtctcg ctgctgtggc aggagccga gcagccgaac ggcacatcc tggagtatga 1620
 gatcaagtac tacgagaagg acaaggagat ccagagctac tccacctca aggcctcac 1680
 caccagagcc accgtctccg gcctcaagcc gggcaccgc tactgttcc aggtccgagc 1740
 ccgcacctca gcaggctgtg gccgcttcag ccaggccatg gaggtggaga ccgggaaacc 1800
 ccggccccgc tatgacacca ggaccattgt ctggatctgc ctgacgctca tcacgggcct 1860
 60 ggtggtgctt ctgctcctgc tcatctgcaa gaagaggcac tgtggctaca gcaaggcctt 1920
 ccaggactcg gacgaggaga agatgcacta tcagaatgga caggcaccct cacctgtctt 1980
 cctgcctctg catcaccccc cgggaaagct ccagagccc cagttctatg cggaaaccca 2040

```

cacctacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttcaact cgggagatcg aggcctctag 2100
gatccacatc gagaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggagggt 2160
gcgggtgcca gggcagcggg atgtgcccg ggccatcaag gccctcaaag ccggctacac 2220
ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
5 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc caccgacggg agttcaccat 2400
catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccgg atgcgctacc tctcagacct 2460
gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gaccggatg ctgcctacac 2580
10 caccacgggc gggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttccgcac 2640
cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtgggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
gtaccgcctg ccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
ttggcacaag gaccgggccc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcaggt gccaccccc 2940
tgctctcgct cggagctgct ttgacctccg agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000
cgtgggggac tggctggact ccatccgcat gggccgggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
cggatactcc tctctgggca tgggtgctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
catcacctc atggggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagaoca tgcgggcccc 3180
20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgccgca cctctga 3217

<210> 7
<211> 1497
25 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <308> U83508
30

    <300>
    <302> angiopoietin 2
    <310> U83508

35 <400> 7
atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccatto tgactcacat aggggtgcagc 60
aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaccgga tttctcttcc 240
40 cagaaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtgggt gcaaaaaactt 300
gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtgc gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtaacta atcaaaacttc tcgacttgag 480
atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
45 acaaataaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
atggaaggaa aacacaaggga agagttggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
ggcttggtta ctctgcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtccacaac 780
cttgtcaatc tttgactaa agaaggtgtt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tggaaatctac 900
actatttata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaaggagg 1020
tggaagggaat ataaaatggg ttttggaat ccctccgggt aatattggct ggggaatgag 1080
tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
55 gaagggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
cacggtgctg atttcagcac taaagatgct actgtatgtg caaatgtgcc 1320
ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
ttctatactg cgggacaaaa ccatggaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgatto gacctttaga tttttga 1497

```

<210> 8
 <211> 3417
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <310> XM001924

10

<300>
 <302> Tie1

<400> 8
 atggtctggc ggggtgcccc tttcttgcct cccatcctct tcttggttcc tcatgtgggc 60
 gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggtcca cggaccccc ggccttcttc 120
 15 ctgacttgctg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
 ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
 gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
 ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
 aacagccctg gagcccacct gcttccagac aagggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
 20 accgtgttac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
 aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540
 cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcattctaca gtgccactta cctggaagcc 600
 agccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
 gggccagggt gtaccaagga gtgccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacct 720
 25 gacggcgaat gtgtatgccc ccttggtctc actggcacc gctgtgaaca ggctgcaga 780
 gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtggccag gcatacagg ctgccggggc 840
 ctacacctct gctcccaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggagc 900
 cagtccaag aagcttgtgc ccttggtcat tttggggctg attgccgact ccagtgccag 960
 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtgggtgtg tctgccccctc tgggtggcat 1020
 30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
 gagttcaact tagagacgat gcccgggatc aactgtgcag ctgcagggaa ccccttcccc 1140
 gtgcggggca gtacgttaat acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
 attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgccgac 1260
 agtgggttct gggagtgcgc tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
 35 gtcaatgtga aagtgcctcc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
 cgccagcttg tggctctccc gctgggtctc tctctctggg atggacccat ctccactgtc 1440
 cgcttgcact accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
 agtgagaacg tgactttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgagc 1560
 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctcccacct catgaccaca 1620
 40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtga aggcactgac 1680
 cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggtttc 1740
 ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacct ctcatcccc 1800
 caggcccgca ctgccctcct gacgggactc acgctctggc cccactacca gctggatgtg 1860
 cagctctacc actgcacctc cctggcccg cactcgccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
 45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
 cagctgacat ggaagcacc ggaggctctg cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040
 gtgcagggtg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
 acaagacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcagcgcgt acctcttccg catgcgggcc 2160
 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220
 50 ctgcaggctg agggccagc ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggcattcagc 2280
 ctgatacctg cggtgggtgg ctcctgtgtc gccacctgcc tcaacctcct ggctgcctt 2340
 ttaacctggt tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
 tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccogg 2460
 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
 55 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccagggtc tccgggcat gatcaagaag 2580
 gacgggctga agctgaacgc agccatcaaa agctgaaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
 catcgtgact ttgctgggga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca cccaacatc 2700
 atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga gggtacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcttagagac tgaccagct 2820
 60 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
 agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca caggacctg 2940
 gctgcccggg atgtgctggg cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5	tctcggggag gccattgagt gtccttcctt gagctcttat gaagtgtacg gcccagattg tcgctggttg	aggaggttta ccctgaacta gggagatagt aaaagctgcc agctgatgag cgctacagct agaacttcac	tgtgaagaag cagtgtctat gagccttgga ccagggtac tcagtgtctg aggccgcag ttacgcgggc	acgatggggc accaccaaga ggtacacct cgcatggagc cgggaccgtc ctggaagcca attgatgcca	gtctccctgt gtgatgtctg actgtggcat agcctcgaaa cctatgagcg ggaaggccta cagctgagga	gcgctggatg gtcctttgga gacctgtgcc ctgtgacgat accccccttt tgtgaacatg ggcctga	3060 3120 3180 3240 3300 3360 3417
10	<210> 9 <211> 3375 <212> DNA <213> Homo sapiens						
15	<300> <302> TEK <310> L06139						
20	<400> 9						
25	atggactctt gaagtgcca tctctcacct tttgaagcct gaatgggcta ttctgtgaag caagcttcct atatctttca ttcatccatt gctcagcccc tcggccttca aaccatctct atltgcccct ggcagaactt ctccctgacc gcatgccacc gagatgtgtg gagagagaag gtaaacagtg gaagaaatga acggatcatt gtttgggtct gttaaagttc gctgtcatca cttctatata attgtttacac cgtcgtggag atcggactcc ttgacctggc aggtctgtgc ctacttaaca gcccaggggg caaccagaaa atattggatg gaagaccagc ggcctagagc agcaacccag ctcggagggg actgtgctgt atggcccaag ctggccctaa tggaatgaca gcgcgcatca	tagccagctt tggaacttgat gcattgcctc taatgaacca aaaaagttgt ggcgagttcg tcctaccagc aaaaggtatt cagtgccccg aggatgctgg ccaggctgat gtactgcttg ctgggtttat gtaaagaaag cctatgggtg ctgggtttta atcgtttcca gcataccgag gtaaatttaa ccctggtgaa tctcagtagc gcagtgtgaa ttccaaagcc acatcagctc aaccgcgtta tcaactatct agggtgggga ctcctccaag aaccaatatt aaaaaagtga acttacatcc aatggagtg acatcaagat gctattctat acgttgatgt ctgaaacagc ccttttctca ggaagatgct tggtctttct ccttccaaaa acaggaaggt tcaaatttca agaaggatgg	agttctctgt cttgatcaat tggttggtgc gcaccaggat ttggaagaga aggagaggca tactttaact gattaaagaa gcatgaagta agtgtactcg agtccggaga tatgaacaat gggaaggacg gtgcagtgga ttcctgtgcc cgggccagat aggatgtctc gatgacccca tcccatttgc gccggatggg catattcacc cacagtggct cctgaatgcc tgagccttac tcactatgag ggaacctcgg aggctctaat tccaagctcg tcagcagaat cagggagcag agatctcact ttccaacatt ttcttctatt gaagataaag ataccaggtg tgaactgggt gcttatagcc gatcatattg cgtgagggaa caaaaacaac agatgtgatt gttacggatg	ggagtcagct tccctacctc ccccatgagc ccgctggaag gaaaaggcta atcaggatac atgactgtgg gaagatgcag cctgatattc gccagggtata tgtgaagccc gggtgtctgc tgtgagaagg caagagggat acaggctgga tgtaagctta tgctctccag aatagatgtg aaagcttctg acagtgtctc atccaccgga gggatgggtg ccaaacgtga tttggggatg gcttggcaac acagaatatg ctcctgccta gaagatgact attaaagttc tacgtggctc gcttggacc acacactcct actatccgtt aatgccacca gacatthttg accctcccag atccttggct caattgaaga gaaccagctg ccagatccta ggggaggggc gatgctgcca	tgctcctttc ttgtatctga ccatcaccat tactcaaga gtaagatcaa gaaccatgaa acaagggaga tgatttacia tagaagtaca taggaggaaa agaagtgggg atgaagatac cttgtgaact gcaagtctta aggtctgca ggtgcagctg gatggcaggg atltgccaga gctggccgct gctgtgtgt aactctgtgt gaccttcac aacgcttct aaagtcagac tttatgttga caggcaactt gagctagagt ttagtgacat cggctgtgat acaagggtca tcattcagta cagagaacaa aatctcaagc ctgctggaat gggcaaatgt tgcagttcaa caatttatcc atthttggca tcaaaagaat	tggaactgtg tgctgaaaca aggaagggac tgtgaccaga tggtgcttat gatgctgcaa taacgtgaac aaatgggtcc cctgcctcat cctcttcacc acctgaatgc tggaagaatgc gcacacgttt tgtgttctgt gtgcaatgaa caacaatggg gctccagtg tcataatagaa acctaataat ctttaacct tgactcagga caacatttct acataacttt atccaagaag gacaaatgag gcaactgggtc aacagcttct cactctaat agtggagaga gacttcgggtg caacaccaag ttctcctcct ttcttggaca aggcaagaat tcagctcaag catagggtca accagcgac gacctgcctg gcaaaggaga ctcagggact agtgcctgac agttcttaag gaaagaatat	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2040 2100 2160 2220 2280 2340 2400 2460 2520 2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttggg 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgcccc a tggaacacct ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacgggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 ctcccttcaact tgcgtgccga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagtgt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagatttttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattgggtg tccttaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag ttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 15 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10

30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctctgcccc ggctcgagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggagccca 180
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gccagccag cagcttccat gctctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 35 ctccggccc gtagacaagac cacttccag ctacagggtc gccagggtgga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cggcgaggag atgaggaagc tcaccagcaa ctccgggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctctttct cctacacggc accgaggtac 600
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg ttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc ccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 45 tcccttgcc tgcctggaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgagtg 1020
 acaaaaaacc atttatatgct gtacaagaat ttacagccc tgataacctg aacaacggtg 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaaagatgg ggtatcctat cctgggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggttccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500
 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccc ggaggcagag 1560
 55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaagggg tccctgtctc aggcctggc gagtgtcaat gcgggggaatg caagtgccat 1740
 gcagggttaca tcgggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
 60 cggggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtatg atgcagcacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagt cctgctgctc caactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccacgtgaa agatgaccag 2040

gaggtctgtgc tatgttttcta caaaaccgccc aaggactgog tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgccca tgaccatcct cctgggtgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctctctggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggaggagggt tgc aaagtgtt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgctt gcgtaggagg gccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctcttgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgagggcct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagttaggc ccgagtaacta gaggacaggg ccctcagcga caagggtctc 300
 25 ggagacagct cccaggtcac tcaagtcagt ccccagagga ttgcaactcc gctccggcca 360
 gatgattcga agaattttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattaccc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgac tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcattttgtg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagaggg tggctttgat gccatcatgc aggtacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcacccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggg attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgac tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccagggg ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatagg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggg caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc agggccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 45 tttgagtgtg gggtagtccg ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtca 1500
 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgtctag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacctgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaattgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctctgc tctcagtgat gggggccatt gccttgccgc cctgtcatc 2220
 tggaaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12

10	atggccttttc	cgccgcggcg	acggctgcgc	ctcgggtcccc	gcggcctccc	gcttctttctc	60
	tcgggactcc	tgctacctct	gtgccgcgcc	ttcaacctag	acgtggacag	tcctgccgag	120
	tactctggcc	ccgaggggaag	ttacttcggc	ttcgccgtgg	atctcttcgt	gcccagcgcg	180
	tcttcccggga	tgcttcttct	cgtgggagct	cccaaagcaa	acaccaccca	gcctgggatt	240
	gtggaaggag	ggcaggctcct	caaagtgtgac	tggtcttcta	cccgccgggtg	ccagccaatt	300
15	gaatttgatg	caacaggcaa	tagagattat	gccaaggatg	atccattgga	atttaagtcc	360
	catcagtggg	ttggagcatc	tgtgaggtcg	aaacaggata	aaattttggc	ctgtgccccca	420
	ttgtaccatt	ggagaactga	gatgaaacag	gagcgagagc	ctgttggaac	atgctttctt	480
	caagatggaa	caaagactgt	tgagtatgct	ccatgtagat	cacaagatat	tgatgctgat	540
	ggacagggat	tttgtcaagg	aggattcagc	attgatttta	ctaaagctga	cagagtactt	600
20	cttgggtggc	ctggtagctt	ttattggcaa	ggtcagctta	tttcggatca	agtggcagaa	660
	atcgtatcta	aatacagccc	caatgtttac	agcatcaagt	ataataacca	attagcaact	720
	cggactgcac	aagctatttt	tgatgacagc	tatttggtt	attctgtggc	tgtcggagat	780
	ttcaatgggtg	atggcataga	tgactttgtt	tcaggagttc	caagagcagc	aaggactttg	840
	ggaatggttt	atatttatga	tggaagaac	atgtcctcct	tatacaattt	tactggcgag	900
25	cagatggctg	catatttcgg	atcttctgta	gctgccactg	acattaatgg	agatgattat	960
	gcagatgtgt	ttattggagc	acctctcttc	atggatcgtg	gctctgatgg	caaactccaa	1020
	gaggtggggc	aggtctcagt	gtctctacag	agagcttcag	gagacttcca	gacgacaaag	1080
	ctgaatggat	ttgaggtctt	tgacaggttt	ggcagtgcca	tagctccttt	gggagatctg	1140
	gaccaggatg	gtttcaatga	tattgcaatt	gctgctccat	atgggggtga	agataaaaaa	1200
30	ggaattgttt	atatcttcaa	tggaagatca	acaggcttga	acgcagctcc	atctcaaate	1260
	cttgaagggc	agtgggctgc	tcgaagcatg	ccaccaagct	ttggctattc	aatgaaagga	1320
	gccacagata	tagacaaaaa	tgatatccca	gaccttaattg	taggagcttt	tggtgtagat	1380
	cgagctatct	tatacagggc	cagaccagtt	atcactgtaa	atgctgggtc	tgaagtgtac	1440
	cctagcattt	taaatcaaga	caataaaaacc	tgctcactgc	ctggaacagc	tctcaaagtt	1500
35	tcctgtttta	atgttaggtt	ctgcttaaa	gcagatggca	aaggagtact	tcccaggaaa	1560
	cttaatttcc	aggtggaact	tcttttggat	aaactcaagc	aaaagggagc	aattcgacga	1620
	gcactgtttc	tctacagcag	gtccccaagt	cactccaaga	acatgactat	ttcaaggggg	1680
	ggactgtatc	agtgtagga	attgatagcg	tatctgcggg	atgaatctga	atttagagac	1740
	aaactcactc	caattactat	ttttatggaa	tatcgggttg	attatagaac	agctgctgat	1800
40	acaacaggct	tgcaaccat	tcttaaccag	ttcacgcctg	ctaacattag	tcgacaggct	1860
	cacattctac	ttgactgtgg	tgaagacaat	gtctgtaaac	ccaagctgga	agtttctgta	1920
	gatagtgatc	aaaagaagat	ctatattggg	gatgacaacc	ctctgacatt	gattgttaag	1980
	gctcagaatc	aaggagaagg	tgccctacgaa	gctgagctca	tcgtttccat	tccactgcag	2040
	gctgatttca	tcggggttgt	ccgaacaacat	gaagccttag	caagactttc	tggtgtatgt	2100
45	aagacagaaa	accaaactcg	ccagggtggt	tgtgaccttg	gaaacccaat	gaaggctgga	2160
	actcaactct	tagctgggtc	tcgtttcagt	gtgcaccagc	agtcagagat	ggatacttct	2220
	gtgaaaattg	acttacaaat	ccaaagctca	aatctatttg	acaaagtaag	cccagttgta	2280
	tctcaciaag	ttgatcttgc	tgtttttagct	gcagttgaga	taagaggagt	ctcgagtcct	2340
	gatcatatct	ttcttccgat	tccaaactgg	gagcacaagg	agaaccctga	gactgaagaa	2400
50	gatgttgggc	cagttgttca	gcacatctat	gagctgagaa	acaatgggtc	aagttcattc	2460
	agcaaggcaa	tgctccatct	tcagtggtct	tacaaatata	ataataacac	tctgttgtat	2520
	atccttcatt	atgatattga	tggaccaatg	aactgcactt	cagatatgga	gatcaaccct	2580
	ttgagaatta	agatctcatc	tttgcaaaca	actgaaaaga	atgacacggg	tgccggggcaa	2640
	ggtgagcggg	accatctcat	cactaagcgg	gatcttgccc	tcagtgaagg	agatattcac	2700
55	actttgggtt	gtggagtgc	tcagtgtctg	aagattgtct	gccaaagtgg	gagattagac	2760
	agaggaagaa	gtgcgaatct	gtacgtaaag	tcattactgt	ggactgagac	ttttatgaat	2820
	aaagaaaatc	agaatcatct	ctattctctg	aagtcgtctg	cttcatttaa	tgtcatagag	2880
	tttctttata	agaatcttcc	aattgaggat	atcaccaact	ccacattggg	taccactaat	2940
	gtcacctggg	gcattcagcc	agcgcccatg	cctgtgcctg	tgtgggtgat	catttttagca	3000
60	gttctagcag	gattgttgct	actggctgtt	ttgggtattg	taatgtacag	gatgggcttt	3060
	ttttaaagg	tccggccacc	tcaagaagaa	caagaaagg	agcagcttca	acctcatgaa	3120
	aatggtgaag	gaaactcaga	aacttaa				3147

5 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 10 <310> AF000177

 <400> 13
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcaacttgggt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 30
 <400> 14
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgacg aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 35 acaagggtga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaa 360
 cacttaaaag ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctccaggtcc gcctacagct caactccttg ccactggcca gccactggt 720
 aacaacgact attcctatta aaacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctccctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 50 cctgggtccc tacctgaaga aagcgctcgc ccagcaagggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattcttg ataattgtta gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
 tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaata tactgttttt agaaccaccag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacgggtccc tgaagatgct accctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
 ttctgtctac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatcttaca gtacctaaaa acaggtccct gccgagccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcgggccgcc accgcggggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggtttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagaggggagc gagcgggagg cgggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggtcgcga cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactgggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcatttct gcccatttgg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagtcccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcacc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcc tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtcg caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tacccttggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacctatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccattgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggg 540
cacagtgcgt cccacgcct ctteccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgcgcgcg 60
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgccgtctac 120
tggaaaccga gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggagggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgcgtg 240
60 ccgccggccg agcgcgatgga gcaactacgt ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggcgcc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttctt ag 642
 5
 <210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787
 15
 <400> 18
 atggcgggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaagggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagc tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctctcatga cgttcttggc ctccctag 717
 30
 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784
 40
 <400> 19
 atgcggctgc tgccctgct gcggactgtc ctctggggcg cgttcctcgg ctccctctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc cagggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtgggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 45 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccaggtgtct gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 50 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606
 55
 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

<400> 20

	atgttgcacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctggatgtg	tgtgttcagc	60
	caggaccg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac	120
	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatggt	180
5	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac	240
	atgggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg	300
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc	360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacatctcc	420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaagggtcc	tgtctaaaagc	tcaaagtctt	tgtgagacca	480
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtggt	catgatcgtg	ttttcgtatg	taacgacaaa	540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatccgc	600
	ggcgagaacg	cggcacaaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc	660
	ctcctggcga	tgcttttgac	attatag				687

15

<210> 21

<211> 2955

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 21

	atggcccttg	attatctact	actgotcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa	60
	acgttaatgg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggct	ggacggccaa	tcctgcgtcc	120
	gggtgggaag	aagtcagtgg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccagggtg	180
25	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggctgctca	ccaccttcac	caaccggcgg	240
	ggggcccatc	gcatctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct	300
	aatgtcccag	gacccgtcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc	360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctgggtc	gaggccccct	acctcaaagt	agacaccatt	420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccagggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca	480
30	gaagtcagga	gctttggggc	tcttactcgg	aatgggtttt	acctcgcttt	tcaggattat	540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg	600
	caaaattttg	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tctgggtgatt	660
	gctcggggca	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc	720
	aacgggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggtatgag	780
35	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa	840
	gctgaaggct	gctcccactg	ccccccaac	agccgctccc	ctgcagaggc	gtctcccatc	900
	tgcacctgtc	ggaccgggta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcact	960
	agcgtcccat	cagggtcccc	caatgttatc	tccatcgta	atgagacgtc	catcattctg	1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacaggtggg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc	1080
40	aaaaagtgcc	gggcagaccg	cgggagctgc	tcccgtctgt	acgacaatgt	ggagtttgtg	1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgc	gtctccatca	gcagcctgtg	ggcccacacc	1200
	ccctacacct	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttcccccca	1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccaccgt	tcccacatg	1320
	caccaagctc	gtgccactat	gaggcacatc	accttgtcat	ggccacagcc	ggcagccccc	1380
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac	1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg	1500
	gtatatgtgg	tacaggtgcg	tgcccgccact	ggtgctggct	acggcaagtt	cagtggcaag	1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgccc	1620
	ctgatttctg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgtccttggt	ggccatctct	1680
50	atcgtctgta	gcaggaaaacg	ggcttatatg	aaagaggtcg	tgtacagcga	taagctccag	1740
	cattacagca	caggccgagg	ctccccaggg	atgaagatct	acattgaccc	cttcacttat	1800
	gaggatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa	1860
	attgaagagg	tcacgcggagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaaggggcg	tttgaaactg	1920
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggtg	ctcggagaa	1980
55	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatggggc	agttcgacca	tcctaaccatc	2040
	attcgcctgg	aggggtgtgg	caaccaagag	cggcctgtca	tgatcatcac	agagttcatg	2100
	gagaatgggtg	cattggattc	tttctctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag	2160
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat	2220
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctggtcaaca	gtaacctggg	gtgcaagggtg	2280
60	tccgactttg	gcctctcccg	ctacctccag	gatgacacct	cagatcccac	ctacaccagc	2340
	tccttgggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctaccgcaag	2400
	ttcacttcag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgtca	tgtgggaagt	catgtcattt	2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccacccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgaggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttccag 2700
 5 cccctgctcg accgctccat ccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatggtcca gtacaggagc agcttcctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca ccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 10 acggcaatgg catga 2955

<210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggcgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
 20 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 25 gactcggcca ccaagacctt cccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcgggt gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg cccccgcac 600
 atccagaatg gcgcatctt ccaggaaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 gctgccccgg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga gggtgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccaactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agacagacc tggaccccct ggacatgcc 960
 tgcacaacca tccccccgc gcccagggt gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccgggggt gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagtg acaccttcca gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 tgcctactca tgcctctgt gaacatcac accaacagg cagctccatc ggcatgtccc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacggtca ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgccccga cgcaaccgtg caggctacgg gcgctacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctccggcgct ggctgtgct tctcattgc tgtggttgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctcgagcaa gcctccatca tgggccaagt ggaccatccc 2040
 aacgtcatcc accctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 55 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 aactatgttc accgtgacct ggctgccccg aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacgccttt ctagaggacg atacctcaga ccccactac 2340
 accagtcccc tgggcggaaa gatccccatc cgtggacag ccccggaagc cccacagtac 2400
 cggaagttca cctcggccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 60 tcctatgggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccatttag 2520
 caggactatc ggctgccacc gcccatggac tgcccagcgc ccctgcacca actcatgtctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaaacac	ggtggacgag	2760
	tggttgagg	ccatcaagat	ggggcagtag	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tcggggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagttctg	tgaggggcca	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccggc	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgtct	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgcccggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggtctcgca	cggggttcat	ctggcgggcg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcagc	540
	tttggggccac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgctgtcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agaccctcac	tggggcggag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgccgtgga	ggtgtcgggt	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgctgtgggg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaa	840
	gagtcaccag	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggcc	900
	tgccctccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agctcgggac	gtgctggaca	gtgctgtgac	caccgtgccca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaattgt	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggcgg	tgaatatcac	cacaaccag	gctgccecg	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggtactacg	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagggtc	gtgcccgcac	agttagctgg	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	ttccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggtcg	tcgtggtcat	cgctatcgct	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggtctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgtctctg	gaatgaaggt	ttatattgac	ccttttaact	acgaggacct	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaa	ttggggaa	gtgccgtgg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggt	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaagggtggg	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttccct	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccggct	cgagggcggt	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcttc	actgagttca	tggaactg	cgccctggac	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctgggtgg	catgttgctg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tgccctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgacct	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgct	ggagtcctcc	agaggccata	gctatcgga	agttcacttc	tgctagtgtg	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccacct	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgctg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagttc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

gtcccagatt	acacaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
cgggtacaag	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattct	ttgacctggg	ggcccagatg	2880
acggcagaag	acctgctccg	tattgggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatcctg	2940
agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgccctgtgca	ggtctga	2997

5

<210> 24

<211> 2964

<212> DNA

10 <213> Homo sapiens

<400> 24

atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	tcggtggccg	cagctttgga	agagaccctg	60
ctgaacacaa	aattggaaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggccaggcc	cactggcttc	gcacagggtg	ggtccacagg	240
cggggcgccg	tccacgtgta	cgccacgctg	cgcttcacca	tgctcgagtg	cctgtccctg	300
cctcgggctg	ggcgctcctg	caaggagacc	ttcacccgtct	tctactatga	gagcgatgcg	360
gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
gtggccgcgg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaaggatgaat	480
gtcaagagggt	tgctgtctgg	accgctcagc	aaggctgggt	tctacctggc	cttccaggac	540
cagggtgcct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgcccagctg	600
actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctggttgt	gcccgtggcc	660
ggtagctgcg	tggtggatgc	cgccccgcgc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
gaggatggcc	agtgggcccga	acagccgggc	acgggctgca	gctgtgctcc	ggggttcgag	780
gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tgtgcccagg	gcaccttcaa	gccctgtca	840
ggagaagggt	cctgccagcc	atgcccagcc	aatagccact	ctaaccacat	tggatctgcc	900
gtctgccagt	gccgcgtcgg	ggacttcagg	gcacgcacag	acccccgggg	tgaccctgc	960
accacccctc	cttcggctcc	gcggagcgtg	gtttcccgcc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
ctggaatgga	gtgccccctc	ggagtctggt	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
tgccgggagt	gccgaccggg	aggctcctgt	gcgcctcgcg	ggggagacct	gacttttgac	1140
cccggccccc	gggagcctgg	ggagccctgg	gtgtgtggtc	gagggctacg	tccggaattc	1200
acctatacct	ttgaggtcac	tgcatgtaac	gggggtacct	ccttagccac	ggggcccgtc	1260
ccattttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagagggtac	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
cgggtgacgc	ggtcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggctgttcc	ccgggcaccc	1380
agtggggcgt	ggctggacta	cgaggtcaaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
agcgtgcggt	tcctgaagac	gtcagaaaaa	cgggcagagc	tgccgggggt	gaagcgggga	1500
gccagctacc	ttgtgcagggt	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacggggc	cttcggccag	1560
gaacatcaca	ggcagacca	actggatgag	agcgagggtc	ggcgggagca	gctggccctg	1620
attgcgggca	cggcagtcgt	gggtgtgggt	ctggtcctgg	tggtcattgt	ggtcgcagtt	1680
ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
tatctcatcg	gacatggtac	taagggtctac	atcgacccct	tcacttatga	agaccctaata	1800
gaggctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagagggtg	1860
attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cgggggcggc	tcaaggcccc	agggagaaga	1920
gagagctgtg	tggcaatcaa	gacctgaag	gggtggctaca	cggagcggga	gcggcgtgag	1980
tttctgagcg	aggcctccat	catggggccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
ggcgtggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
ctggactcct	tcctgcggtc	aaacgacgga	cagttcacag	tcatccagct	cgtgggcagc	2160
ctgcggggca	tcgcctcggg	catgcgggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
ctggctgctc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
ctttcccgat	tcctggagga	gaactcttcc	gatcccacct	acacgagctc	cctgggagga	2340
aagattccca	tccgatggac	tgccccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttccgcc	2400
agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggaggtga	tgtcatttgg	ggagaggccg	2460
tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
ccgccccag	actgtcccc	ctccctccac	cagctcatgc	tggactgttg	gcagaaagac	2580
cggaaatgcc	ggccccgctt	ccccaggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gtaccggaac	2640
cccgccagcc	tcaaaatcgt	ggccccgggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtggggc	agtggcttcg	ggccatcaaa	2760
atgggaagat	acgaagcccg	tttcgcagcc	gctggctttg	gctccttcga	gctggtcagc	2820
cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	ggagtcactc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
atcttggcca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
ggaggaccgg	ccccgcagta	ctga				2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

 <400> 25
 atgggtcggc ctgggcagcg ttgggtcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgctgttagc acagttctcg accccaacgt gttgggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccttg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 25 ttcgcggtg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacgggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggtg 960
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc a gagcccggcg 1020
 30 aacatctact acaaggtctg a 1041

 <210> 26
 <211> 1002
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggaactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120
 aaatttctac ctggacaagg actgggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccc aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 50 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaattc caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctggtggt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 ccgcagcaca cgaccacgct gtgcgtcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattac atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgcctcact acgagaaggt cagcggcgac cggtgtacat cgtccaggag 960
 atgcccccg c agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5  atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gtttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
   aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgccccg gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgtgtgtagg caccctctgc cccaaacctc 300
   ctctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctctg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggtctgg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggccgggcca gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtga ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgtccctgc tgccgagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggccaggt gcctggtgtg cgtgcccttg 180
   gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
   gtggcccag tgcctcagag gctgtgcgag cgcggcgcca agaactgtgt ggcttcggc 300
   ttgcgctgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctgggt cacctgctgg cacgtgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggccccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
   ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtgggttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
   gaagccacct ctttgagggt tgccgtctct ggcacgcgcc actcccacc atccgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgcga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttctact cagctctctg aggccagcc tgactggcg cggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
   cgctgcccc agcgtacttg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggt gtcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tcgggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccgaggct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtgcgggc ctgctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcacaacg aacgcgcgtt cctcaggaac accaagaagt tcctctccct ggggaagcat 1500
   gccaagctct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgccggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtctttc 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcggaaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggcg cggcgccccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040
 ctgggccttg acgatatacca cagggccttg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcgggcccag 2100
 gaccgcgccg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgcccgtgg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcatcgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccta cgttcatgt gccaccacgc cgtgcgcatac 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgtacggt cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tctctctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtggg ggccaagggc 3180
 25 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggcag acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgatc caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180
 45 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ctttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

<210> 30
 <211> 3840
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> mdrl-1
 60 <310> AF016535

<400> 30

	atgggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaaagt	aaaaagataa	gaagggaaa	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcctga	caagttgtat	atgggtgggtg	gaacttttggc	tgccatcatc	180
	catgggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acaggggtct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	catttttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	gggttggaa	taacccttgt	gatttttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cctggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	ctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tatttttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggctcgaac	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacga	ggggatgggt	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtgggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggg	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcaggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcattgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaattcca	aaagtgaaat	tgatgccttg	gaaatgtcct	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttggtgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggccctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaatttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaattta	ttctttttat	tacatttttc	ctcagggtt	tcacatttgg	caaactggga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tatagggttc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagttatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagccacat	catcatgac	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccata	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgtgtgta	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tgccagagaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttgatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aagggtgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atggggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgctt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgata gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttctctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aagggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caccgaaccga aaaaccaaag ctatatggtg 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcca catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctct ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaattga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagctgt gccagcctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagttgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgttgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcagg agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgttttag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggtt cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggctcag 480
ttcatgctgc atcatgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatgggtc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacatc ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttggggacggc 480
 ctctctctct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
 20 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 35 gagtgtctca agcgcacatc ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctctctcaagc ctctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccactctctt gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgcct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggct tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
 gttgtgcccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggtg 240
 ccggaactga tcagaacct catgggctgg acattggact tctccgggga gcggtgttg 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggctctctct cctactttgg gacgccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> Bax epsolin
 <310> AF007826

 15 <400> 36
 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcctggg acacagactc ccccagagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgctt cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 25 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 30 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

 35 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 aagctgaggc agaaggggta tgtctgtgga gctggccccc gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgcctt ccggcgcacc 180
 ttctctgac tggcggctca gctgcattgt accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggg 360
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggagggcgcg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcattcagt aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 50 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 55 <400> 38
 atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatctt gcgtgtgagg aaacttcttg atgctgggtg tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tgggtttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtga caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
 caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
 actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgact gcacaggcca cattcacgta 600
 tatgatacca acagtaacca acctcagtgt gggataaaga aaccacctat gacctgcttg 660
 5 gtgctgattt gtgaacccat tctcaccaca tcaaattattg aaattccttt agatagcaag 720
 acttttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
 gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
 gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
 accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agagggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
 10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
 gttgtgagtgt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
 cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
 gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaactt aagaaggaaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
 gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
 15 gatgaccagc aacttgagga agtcacatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320
 gaaaaattca agaataaaaa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
 ccacttcgaa gtagtgctga cctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
 ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
 20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
 gctgaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
 atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
 tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
 gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
 25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaaat attgattgca 1920
 tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
 gatactcaaa gtcggacagc ctacccaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
 gaaaaatctc atccaagaag ccctaaccgtg ttactgtctg ctttgagtca aagaactaca 2100
 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctca gagaaagcga 2160
 30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
 ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
 agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
 agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
 gaagttaatg ctccatatac aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
 35 gctttggatc aagttaactg a 2481

<210> 39
 <211> 481
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID1
 45 <310> X77956

<400> 39
 atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgagg gcccagctg cgcgctgaag 60
 gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
 50 gccatctcgc gctgccgggg cgccgggggc cgctgectg cctgctgga cgagcagcag 180
 gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
 accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
 atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
 gggctgccgg tccggggtcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
 55 gagggcgcat gcgttccctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatgggt gaaaaaaaaa 480
 a 481

<210> 40
 60 <211> 110
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID2B
 <310> M96843

5

<400> 40
 tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
 gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15

<300>
 <302> ID4
 <310> Y07958

20

<400> 41
 atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcgaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
 ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
 gcggcgccgg cgggcgccgg agcgcgctgt aaggcgcccg aggcggcggc cgacgagccg 180
 gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
 25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
 atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgcggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
 cccgcgccgc cacaccacc ggccgggacc tgtccagccg cgccgccgcg gaccccgctc 420
 actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
 cgctga 486

30

<210> 42
 <211> 462
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35

<300>
 <302> IGF1
 <310> NM000618

40

<400> 42
 atgggaaaaa tcagcagctt tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
 aagggtgaaga tgcacacccat gtccctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
 45 accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac aggggtatggc 240
 tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
 gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
 gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagacccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
 50 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
 <211> 591
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55

<300>
 <302> PDGFA
 <310> NM002607

60

<400> 43
 atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgacg gagaggctgg ccgcagtcg gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggcccctg 240
 cccattcgga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacagt ccgccaaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgctc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttgagtg cgctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gtctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctccctttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgacat 180
 25 cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtgggtctgg atgagcagag actgagcgt 300
 gacagtggct acatcatctc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcgggttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc ccgggggcca 120
 45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttgggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatoca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tggcccgcca gggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gagggtggtca acttcgagtg gatatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tctcttggga tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtcggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agacccggtg tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttccgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccctccat 1200

```

gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtgt 1260
gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgccccagc cgaacatcat ctgggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
ctgccgcccc cgctgtctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
5 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
gatcgccac tgctgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga cacgcaggag 1560
gtcatcgtgg tgccacactc cttgcccttt aagggtgtgg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctgggtgtgc tcaccatcat ctccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cacggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
    <211> 1176
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <300>
    <302> TGFbeta1
    <310> NM000660

25 <400> 46
atgccgcctt cggggctgct gctgctgccg ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
ctgacgcctg gccgcgcggc cgcggggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
gtgaagcgga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
agcccccgga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgtgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
gccgactact acgccaagga ggtcaccgcc gtgctaattg tggaaacca caacgaaatc 360
tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggag 480
ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgaactcg cagagtgggt atcttttgat 600
35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
agcgcctact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
ctcatggcca cccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgcgagcc 840
ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgtcg gcagctgtac 900
40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
aactttctgc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcggcgg cgcctgtgtg cgtgccgcag 1080
gcgctggagc cgctgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaagggt ggagcagctg 1140
45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

    <210> 47
    <211> 1245
    <212> DNA
50 <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> NM003238

55 <400> 47
atgcactact gtgtgctgag cgtttttctg atcctgcacg tggtcacggg cgcgctcagc 60
ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagtccatgc gcaagaggat cggggcgatc 120
cgcgggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
aaggcgagcc ggagggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
aaggaggttt acaaaataga catgcgcgcc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccgccc 360

```

5 actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgt tgcagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
 aataaaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
 10 ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaa 900
 aagegtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
 tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
 15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48

<211> 1239

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbeta3

25 <310> XM007417

<400> 48

30 atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
 gtgatgacc acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccgc ggagctgctg 240
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcaccagc aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
 gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggtg 420
 35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccagc 480
 tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
 tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaattcctc 840
 atgatgattc cccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
 tacattgact tccgacagga aagtgggtgc atgaacctaa gggctactat 1020
 45 gccaaacttct gctcaggccc ttgcccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaacct gaagcatctg cctcgcttg ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
 ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

<210> 49

<211> 1704

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbetaR2

<310> XM003094

60 <400> 49

atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
 gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tccgttaata acgacatgat agtcactgac 120

5 aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattcttg aagatgctgc ttctccaaag 360
 10 tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtgc atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctagtca tattttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gagttcaacc 600
 tgggaaaccg gcaagacgag gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
 15 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaaca acatcaacca caacacagag 720
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
 gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtc aa gatctttccc 840
 tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 20 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
 15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
 gtcacagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcggtga caggggacctc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttggggctt 1200
 20 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctgggtg tctgggaaat gacatctcgc 1380
 tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
 caccctgtg tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500
 25 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gcccagtggtg tggcagaacg cttcagtgc 1620
 ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctccctaa acactacca atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM001924

40 <400> 50
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtcccaaga gagtgacttt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 45 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
 aagccccctg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
 gaaccaaatc caatttctcc accaattttc catggtcttg acaccctaac cgtgatgggc 420
 attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttggt gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
 50 aacagcagtg ctgcccacag catcgggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
 acggcctag 609

55 <210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> EGFR
 <310> X00588

<400> 51

	atgcgacccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctgggcg	tgctggctgc	gctctgcccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
	gtccttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
10	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acccaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgtc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggt	tgccgcacaa	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccgaggggc	aatacagctt	tggtgccacc	tggtgaaga	agtgtccccg	taatttatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
	gggtattggtg	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgtcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccc	tggtcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	ctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aatcatacag	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcatgc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataat	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtg	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgctgga	caagtgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacagg	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctgg	ctggaagtac	gcagacggcg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tctcttggct	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggtatcccag	aaggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtgcgta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tggtgcccgt	gctgggcatac	2340
40	tgctcaccct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgctgcttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaa	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	gggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggatcaagtgc	tggtatgatag	acgcagatag	tcgcccacag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	accccagcg	ctaccttgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcga	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatggcg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggaactccc	tctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgctc	gaatacataa	accagtccgt	tcacaaaagg	3300
	cccgctggct	ctgtgcagaa	tctgtctcat	cacaatcagc	ctctgaacc	cgcgcccagc	3360
	agagccccac	actaccagga	ccccacagc	agctcagtg	gcaaccccga	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcacaaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
 <211> 3768
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ERBB2
 <310> NM004448

<400> 52
 atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg cctctcttgcc ccccgaggacc 60
 gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccagag 120
 acccacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180
 15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg 240
 cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
 attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
 gaccgcgtga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
 20 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
 ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
 ctacactga tagacacaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
 ggctcccgtc gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt 660
 gccggtggct gtgcccgtcg caaggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtgt 720
 gctgccggct gcacggggcc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
 25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga caggtttgag 840
 tccatgcccc atcccagagg ccggtatata ttcggcgcca gctgtgtgac tgccctgtcc 900
 tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
 gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgccga 1020
 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
 30 atccaggagt ttgtgtggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
 tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
 gagactctgg aagatctcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgctc 1260
 gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
 35 ctgggcagtg gactggcctc catccaccat aacacccacc tctgcttcgt gcacacgggtg 1440
 ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
 gaggacagtg gtgtggggca gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
 tgggtccag gggccacca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg tccttcgggg 1620
 gtggaggaat gccgagtaact gcaggggctc ccagggaggt atgtgaatgc caggcactgt 1680
 40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
 gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800
 ccagcgggtg tgaacacctga cctctcctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860
 ggcgcatccc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
 45 ggctgcccc ccgagcagag agccagccct ctgacctcca tctgtctctg ggtggttggc 1980
 attctgctgg tctgtggtctt gggggtgggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
 aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggg ggagccgctg 2100
 acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
 aggaagggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
 cctgatgggg agaatgtgaa aattccagt gccatcaaa tggtgaggga aaacacatcc 2280
 50 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccca 2340
 tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggg gacacagctt 2400
 atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gggacgcct gggctcccag 2460
 gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
 55 ctgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgtggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
 gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccggcg gcggtccacc 2700
 caccagagtg atgtgtggag ttatgggtgt actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
 aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
 ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggatg 2880
 60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttgggtg ctgaattctc ccgcatggcc 2940
 aggaccccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
 gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tggtagccca gcagggtctc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcatggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggtctg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctgggtccg atgtatttga tggtagacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtaccctctg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctagacctga gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gctgtgtgcc 3480
 cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct cccagggaa gaatggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagtctg cccctcagcc ccacctctc cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtgcc aataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgcgcagaga ctgcgtggca gaggggcaaag tgtgtgacct actgtgtctc 300
 30 tctgggggat gctggggccc agggccctgt cagtgcctgt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggaggtgtct gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgccat 420
 gaggccgaat gcttctcctg ccacctggaa tggcaacca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgcccatt ttcgagatgg gccccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcttaggt gccaaaggcc caatctacaa gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacctgggtg ctgatcggca aaacctatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtat ttcattgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggg gccggattca gaataaaagg gctatgaggc gatacttgga acgggggtgag 840
 agcatagagc ctctggacct cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaagct taaagtgtct ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgtct ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtactcaat atttgctct ggggtctctg ctggatcatg tgagacaaca ccgggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320
 agtcagggtc aggtggcaga ttttggtgtg gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgaatgtctg agctatgggt tgacagtgtg ggagttagat 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggtca cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc ggttggcaca gcccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttgga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggatgg cccgagaccc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcacaccac 1860
 acactgggct ccgcctcag cctaccagtt ggaacactta atcggccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg ccatgaacc agggtaatct tgggggtctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatttttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgaccttttg aggaataccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaattgtt gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcaggggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcagga tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgtgg cacaggggtgc tactgtctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccattgtcca gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataattcccga atatcacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcc aacaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgcg gttcttgggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcac agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgccg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agcccggggg 60
 cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcgt gtgtcccccg ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtaacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtgc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcggt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgctcgccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggtt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgcagca agaatcagcg cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccacgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcgttcaa ggaaaagtcc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcggcgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc aggcggtatg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtgggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacttag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcggtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 5 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttcgccctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 20 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg ccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaacaccta tgcccaaac ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca cccggggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaactc agggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccaact ctacagcagg 180
 45 accagtggca agcactgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcataagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgcccag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttccctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcac gagaaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcgagcgg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgcc ccctcgccctt ctcgagcggc gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccggc tgccggcacct gtacacctcc gggccccacg ggctctccag ctgcttcctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggctc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggaccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcatgctgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattgggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cggggggcttt ctggggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cggcgctgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgc cggagcggag cggccgcggc gggccggggg ctgcccagct ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgcgcgcg gcagctctat tggcgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcgag gaccacagcc tcttcgggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtgggtc ctatcttgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 10 gaggcagttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gtctcagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt 60
 cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 30 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300
 ttctctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tcctggccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agcccccca tgtgggtccc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctctga 630

<210> 66
 <211> 513
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 45 <310> XM009271

<400> 66
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 50 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttcctgc gcgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgtcg tggcatcaa agcagtgctc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccgg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca gggtccggga gcgcacgaa 360
 55 gagaacggcc acaacacctt cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007

5

<400> 67
 atgtcggggc cccgggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
 gcgccctggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg cacccaacgg cacgctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctcca ggcgctcccc 300
 gacggccgca tcggcggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt tccaccgatg agtgcacggt caaggagatt 480
 15 ctcttcccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccaccat gaaggtcacc 600
 cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

30

<400> 68
 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgcctt ctctggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgcctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

50

<400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

```

5  gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60
   gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggtttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
   cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
   tctcaggcgg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
   tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg ggatgaatga 360
   gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
   cgaagaaaac tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg acactggaag 480
   gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
   gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttga                                     628

```

<210> 71

<211> 2469

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

<310> NM000604

<400> 71

```

30 atgtggagct ggaagtgcct cctctttctgg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
   gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
   gagtccttcc tgggtccaccc cggtagcctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
   gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcaccgcg 240
   atcacagggg aggagtgga ggtgcaggac tccgtgccc cagactccgg cctctatgct 300
   tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
   gctctcccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaca ccaaaaccaa ccgtatgcc gtagctccat attggacatc cccagaaaag 480
   atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttcaa atgcccttcc 540
   agtgggaccc caaaccctac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600
   cacagaattg gaggctacaa ggtccgttga gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
   gtgccctctg acaaggggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tccccctacc ggcccatcct gcaagcaggg 780
   ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taagggtgtac 840
   agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
   ggccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
   aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtcctcttgg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45 tgcttggcgg gtaactctat cggactctcc catcaactctg catggttgac cgttctggaa 1080
   gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgcccctgt acctggagat catcatctat 1140
   tgcacagggg ccttctctcat ctctgcatg gtggggctcg tcatcgtcta caagatgaag 1200
   agtggtagca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
   atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gtgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50 gttcttctgg ttccggcctc acggctctcc tccagtggga ctcccattgct agcaggggtc 1380
   tctgagtatg agcttcccga agaccctcgc tgggagctgc ctccgggacag actgggtctta 1440
   ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg cagggtggtgt tggcagaggc tatcgggctg 1500
   gacaaggaca aacccaaccg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560
   acagagaaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55 cataagaata tcatcaacct gctggggggc tgcacgcagg atggctccct gtagtctc 1680
   gtggagtatg cctccaaggg caacctctgc gatcacctgc aggcccgagg gcccaccagg 1740
   ctggaatact gctacaaccc cagccacaa cagaggaggc agctctcctc caaggacctg 1800
   gtgtcctgcy cctaccaggt ggcccagggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
   caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
   cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccag 2040
   agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcaactctgg cggctcccca 2100

```

5	taccccggtg	tgccctgtgga	ggaactttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacacct	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccggag	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctgggccc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggtctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tggtggggct	180
	gagcgtgggtg	gccactggta	caaggagggc	agtgcgctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggagggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgtctacctc	300
25	tgccctggcac	gaggtcccat	gatcgctcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	caccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgtgtgccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggaacggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaaggcatt	600
30	cggtctgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtctggagc	ggtccccgca	ccggcccctc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caaccacaca	780
	gccgtgggtgg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcaacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gtcacgggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tgccatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgcgcc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggtcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccttgggtac	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggtctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tgccatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggtccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tggtgtctgc	1620
	acccaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgccggc	ccaagggaag	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacgggtcc	tcggagcagt	1740
	gagggggccg	tctccttccc	agtccctggc	tcctgcccct	accaggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatcttg	agtcctggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccggca	tggtctgggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggtggaggga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgtagcgtg	agtgcctggc	cgcagcgccc	tcccagaggc	ctaccttcaa	cagctgggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggctcct	gctggccgctc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccctcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 ttttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
 agggccttcc gcgtgtggtg gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccaacgc ctatttccct 360
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac ctctctccagc 420
 actgacctgc atggaaaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
 gggtctggagc actccagcaa cccaatgccc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgcc cggcctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagag 720
 cggcccccaa agccgggccc ccagctccag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
 ggcccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgcccacgc ggcacttctg gcgtgggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgtact ggctctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagcccg gctaccacaa gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320
 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg ccttcaacc cccacggggg tgacagagcc 1440
 35 ggggcgagaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccgggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgtg 1680
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaaatg 180
 55 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccttag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcatttaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaaa gctattcgcc gtgccttttg tgtgtggcag 480
 60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt cctacagtg aattagaaaa tggcaaactg 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccttttgat 600
 ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	tttctttagt	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgattttac	agggcatcca	gaagatatata	ggtccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcctc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgaaaac	aacaggggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctcct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaatttttg	tgttcttttaa	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggtattgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagt	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcaggagaca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaaag	gaaaggagta	ttggaaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggatttttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattcttg	ccttatgcct	ccttgtattg	1740
	gtttactactg	tgttccagtt	caagagggaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210> 75						
	<211> 1818						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MT4MMP						
30	<310> AB021225						
	<400> 75						
	atggcggcgcc	gcgcagcccc	gggacccggc	ccgcgcgcgc	caggggcccg	actctcgcgg	60
	ctgccgctgc	tgccgctgcc	gctgctgctg	ctgctggcgc	tggggaccgc	cgggggctgc	120
35	gccgcgcgcg	aaccgcgcgc	gcgcgcgcgc	gacctcagcc	tgggagtggg	gtggctaagc	180
	agggttcggtt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagaggag	240
	ctgtctaaag	ccatcacagc	catgcagcag	tttggtggcc	tggaggccac	cggcatcctg	300
	gacgaggcca	cctggccct	gatgaaaacc	cctctgctgc	cctgcccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctcgaggag	acgccaggct	ccagccccc	ccaagtggaa	caagaggaa	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttcccacgg	gactcaccac	tggggcacga	cacgggtgcg	480
	gcactcatgt	actacgccct	caaggtctgg	agcgacattg	cgccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgccga	catccagatc	gacttctcca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccccttgc	acgccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tccccggcca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccactttaa	cgatgacag	gcttggacct	tccgctctc	ggatgccac	720
45	gggatgggacc	tgtttgagct	ggctgtccac	gagtttggcc	acgccattgg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccgggtgg	tgaccgcgctg	840
	cgctacgggc	tcccctacga	ggacaagggtg	cgcgtctggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccaggag	cctccccctg	tgcgggagcc	cccagacaa	960
	cgggtccagcg	ccccgccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacgcg	1020
50	gtggcccaga	tccggggtga	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcggctgacg	1080
	cgggaccggc	acctgtgtgc	cctgcagcgc	gcacagatgc	acgccttctg	gccccgctg	1140
	ccgctgcacc	tggacagcgt	ggacgccgtg	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcgtc	1200
	ttcttttaaag	gagacaggta	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	cgcctcgtct	ccgacttcag	cctccgcct	ggcggcatcg	acgtgcctt	ctcctgggccc	1320
55	cacaatgaca	ggacttattt	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgtacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	acccgggcta	cccccccg	agccccctgt	ggaggggtgt	ccccagcacg	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacggt	gcctcctact	tcttcggtgg	ccaggagtac	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggtg	gcacccgggt	acccacagtc	cacggcccg	1560
	gactggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacgcg	1620
60	gcagaggggc	cccgcgcccc	tccaggacaa	catgaccaga	gccgctcgga	ggacgggttac	1680
	gaggctctgct	catgcacctc	tggggcatcc	tctcccccg	gggcccag	cccactggtg	1740
	gctgccacca	tgctgctgct	gctgccgcca	ctgtcaccag	gcgcctgtg	gacagcggcc	1800

caggccctga cgctatga

1818

<210> 76

5 <211> 1938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> MT5MMP

<310> AB021227

<400> 76

15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc cggggggcgc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
 ccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcgc cgggcggcgc cggcgccgc gggggcaggg 180
 aaccgggcag cgggtggcggg ggcgggtggcg cgggcggacg aggcggaggc gcccttcgcc 240
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcactctgc 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
 20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420
 gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgctatgc cctgactgga 480
 cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
 25 atgatctttt ttgcttcttg tttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
 ttccctggcc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840
 gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900
 gcgcccctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
 30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctcttg agcccacaag gccactccct 1020
 acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
 ccccctcggc cgcccctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
 tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
 35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcctcgac gcagcctatg aaaggggcga tgggagattt 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg ttttaaggag tgacgggtgga gcctgggtac 1380
 cccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtactg gcgctacagc 1500
 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
 40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680
 aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
 aacgccgtgg ccgtggctat ccctgcacg ctgtccctct gcattcctgt gctgggtctac 1860
 45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
 gtccaggaat ggggtgtga 1938

<210> 77

50 <211> 1689

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

55 <302> MT6MMP

<310> AJ27137

<400> 77

60 atgcgggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgetggcacc gccgcgcgc 60
 gccccgaagc cctcggcgca ggcagtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
 tacctgcccgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggaccaggag 240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgcctg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctggtcaggc	ggcgtcgccg	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gccaacccctg	360
	acatggaggg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgcctgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480
5	gattcccccc	agggccagga	gcccagacatc	ctcatcgact	ttgcccgcgc	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttggcca	cgccctgggc	720
	ctggggccact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgggc	780
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccacaca	cagcccattcc	ttccccatcc	ctgatcgatg	tgagggcaat	960
	tttgacgcca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctggttcttg	1020
	cgctccagc	cctccggaca	gctgggtgtc	ccgcgaccgc	cacggctgca	ccgcttcttg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccaggt	gaggggtggg	caggccgcct	atgctcggca	ccgagacggc	1140
	cgaatcctcc	tcttttagcgg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcggc	cgctcacgga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgccgtgttc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtactg	gcgctacgac	1320
	gagggcgggg	cgcgcccggg	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctctcc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcagggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gcccactact	ggcgcttccc	caagaacacg	atcaagaccc	agccggacgc	ccccagccc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaagcga	cccccggtgc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
25	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgtgctc	ctcttgcccc	tgctgggtggg	gggtgtagcc	1680
	tcccgtga						1689
	<210> 78						
	<211> 1749						
30	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MTMP						
35	<310> X90925						
	<400> 78						
	atgtctcccg	ccccaagacc	ctcccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
40	gcgctcgcc	ccctcggctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggacctc	cgtaccacac	cacagcgctc	accccagtc	180
	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtgttgg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaatggcaa	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccc	aggtagggcg	gtatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttcgcgctg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttccgc	480
	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tccctgggtgg	tgtgcacgag	720
50	ctggggcctg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaacctc	cggccatcat	ggcacccttc	780
	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgcgc	gggcatccag	840
	caactttatg	gggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggccct	ctgttcctga	taaaccctaa	aacccacact	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
	tggcgggggc	tgctgcgctc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaa	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctgggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggctg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaatttcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaagcca	1500

gccctgaggg actgggatggg ctgcccacatg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtgggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 5 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacat tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360
 acagggttgt atatatgcat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cagctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcacat accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatgggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata ctaccgggtc aaggaaatac 360
 50 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

5 atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtccctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgatc 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 ggctttgttg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttctcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgacccg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctggggccgg 420
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccg 480
 aggaacgaga tccccctaatt tcaacttaac accccatac caccggcgga caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccggggc ccggatgacc 600
 ccggcccccg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggagggt cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggg 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagtgc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 30 gtggagggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggccgtacct ggccatgaac 300
 aagagggggac gactctatgc ttccggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tccggctgt accggacggg gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgcg cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccttggtg aggggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttccgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcttgggct 60
 caccggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttcctc ttctgcctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 55 tggagcccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
 ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgagg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtccggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaaagt tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

<210> 84

5 <211> 649

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> FGF8

<310> NM006119

<400> 84

15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtccctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tccagctccg 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggtccca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85

<211> 2466

<212> DNA

30 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR2

<310> NM000141

35

<400> 85

atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gacttggggg 240
 cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgcgaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtgggc ggaggagacg tagagtgtgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacggggccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg 1080
 55 ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag ggtccttctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcacct gtgcgaagt 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260
 cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tggctgagc ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggatc ggccgaagca 1500
 gtgggaattg acaaaagaca gcccaaggag gcggtcaccc tggcctgtaa gatgttgaaa 1560

gatgatgccacagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccctcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttagg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgaggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagtacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcc cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggcgg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 30 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtctgggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagttgggt ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtcccccgc ccgggggtgg tccatggggg cccactgtct gggcacaagg tggcaccagg 240
 ctggtgcccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cagcaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc ggggtacaga cgtccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cagggcccga gcggatggac 480
 aagaagctgc tggccgtgccc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctgcg gcacagcagc tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgtccccc caccggccca tctgcaggc ggggctgccg 780
 gccaacccaga cggcggtgct gggcagcgcac gtggagttcc actgcaagggt gtacagtgc 840
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga acggcagcaa ggtggggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtctcaag acggcgggcg ctaacaccac gcacaaggag 960
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tcctgttcat cctggtgggt gcggtctgta cgctctgccg cctgcgcagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt ccgctcaag 1260
 50 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgacgtcca acacaccact ggtgcgcac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccagggtgg catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
 aagcctgtca ccgtagcgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtttct gggggcgcg cggcccccg gctggacta ctccctcgac 1740
 acctgcaagc cgcccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgcctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacaggga cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tgggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcgt ctggctcctt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagccccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg cggcatgccc cgccctccca gaggcccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccctaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cggcgccttt cgagcagtag tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc caccgacctg tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcggacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaat caaaatagat ccagcactga agataaaaaac caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttccccct caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tgcagctatc 420
 ggggtaaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccc caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggt ctatactctt gacctcaca cccgtggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcccttgga acaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct caccgacatg acatgactcc tgaaaaattc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcacccctg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgtg atatcttgtg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tggtagtttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
 45 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctgcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctgggttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagcccggg gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtaaccgg agtcccgaga 180
 ggcaactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gcccacacct tcccattccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgctcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
 15 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgctttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg ggggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgctgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccctg 300
 cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
 30 cagtccacccc agcgccctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcaccgtec cctgattgct 480
 ctacccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggacgttt ccattcaggtt ccattcccga aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
 35 tctcctgacc cagtccccgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
 ccattcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
 40 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 45 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atgggggccc cgcgcggccg gagccccac ctggggcccg cgcgcgcccg ccgcccgcag 60
 cgctctctgc tctgtctgca gctgctgctg ctgcctgcctg ccccggggtc cagcgaggcc 120
 caggccgccc cggtccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
 agtgctgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttata attcagtggg tgactctgtt 300
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
 55 ggcacaaaac acagagtcca gagcagcatt gccttctgtg gtgggaaaac cctgggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acataattta agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgagggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
 60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggcactgccc cctgcctggt aagaggacac 720
 caggcgtttg atgttgcca gccccgggac ggactgaagc tgggtgcgca ggacaggctt 780
 gtctctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtgagatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgccagag	cggaggttca	tcctatat	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatattga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gttttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcagggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttgagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gagggtgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgtgggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgagg	tgtcccagg	acgcggcagt	gtgtgcagt	1620
	gataaaaaat	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgtctgtc	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacgggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	cctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaa	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccttggaaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaaactga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggcttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcaggggctcc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtgggtgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccaccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggctcagt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaactc	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagagg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgctccgctt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggcccc	ctcaaatctc	tgcatacaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttctctct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagttagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tattttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	aatcctggat	gccaggggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtcagat	gagtcctcaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagt	tggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtgggaag	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agccatggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cgcagaagt	acaagtccaa	ggtgggtctc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaaag	tggcaggctc	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgtctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttggttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccactct	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgaacca	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	tggccccgcg	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggta	4320
	agggacggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctggt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaagggggt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcggtg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgacg agtttctgtg gcaggcctga ggccggggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccttat tcatcgact ggtggttatg aggcttatga tgagagtga 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgctg ttcactgtaa gagagggtgt agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
 agcagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagtga 5400
 15 atggatgggt gtaccctgac agatgagcag ctcccttaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg ggccagaaca aggaggctgt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 20 gtcacctgtg tcttccctt catattcaat ggaagagct acgaggagt catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 25 aaaacctaag acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtccct ggtccacaac 6060
 ggagtcctgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctct ggcctgctt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaagggtat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacctctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacgggt 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
 tcccgggtg cctgcgcctg gaagcctcag gaggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctctcatc 6540
 acaagctcca gaaaccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccacgat 6600
 35 cagcacttca gtcggaaagt tggaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctc ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaga cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140
 45 cagggaaaagg aagggcagga attaccacca agtcagtga agccctcagc agccctcagc 7200
 tccctgcctg gggatgacca ggacagtgag gatgaggttc tgacctccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcagg 7380
 aaaggaagt ccagctctgc acagcagaag acagtgaagt ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtgg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggt	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcga	acatcctcag	cgccactccg	agcgactccg	aggggtttgt	gtcccacgac	900
15	ggcgtgagca	tgcaggagt	cccccgagg	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaagggtcc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagata	cgccattctc	atgccttggt	ctccttgctc	1200
20	ttcttaaaaa	accttcgcct	catcctcagg	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcagg	gactaaagg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcacatcat	aacctggcac	cggtaccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctgggac	atggtggacg	tggacctccc	gccaacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catgggtggg	aacgaccata	tccgtggggc	caagagttag	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgttccagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
35	gaggaggtca	cagagaacct	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
40	agagtggata	acaaggagag	aaactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcacctg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggcccg	aacctgagaa	ttccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacagg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaattgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggagg	gccaaagctaa	accgggtaaa	cccggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	ccgctcgctg	tcctgttgat	cgtgggagg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	ccggagtagc	2940
	ttcagcgcgt	ctagatgtga	cgttccctgat	gagtgaggag	tggctcggga	gaagatcac	3000
50	atgagccggg	acacttggca	ggggctggtt	gggatggtct	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactgg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctagac	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcattgtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgc	tgcccggtgc	ctggatgtct	3540
	cctgagtcct	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctggtc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgct	caacgagcaa	3660
	gtcctctgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgctttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttccctg	3780

5	gagatcatca	gcagcatcaa	agaggagatg	gagcctgggt	tccgggaggt	ctccttctac	3840
	tacagcgagg	agaacaagct	gcccagagccg	gaggagctgg	acctggagcc	agagaacatg	3900
	gagagcgctc	ccttggaccc	ctcggcctcc	tcgtcctccc	tgccactgcc	cgacagacac	3960
	tcaggacaca	aggccgagaa	cggccccggc	cctgggggtgc	tggtcctccg	cgccagcttc	4020
	gacgagagac	agccttacgc	ccacatgaac	gggggcccga	agaacgagcg	ggccttgccg	4080
	ctgccccagt	cttcgacctg	ctga				4104
10	<210> 92						
	<211> 726						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> PDGFB						
	<310> NM002608						
20	<400> 92						
	atgaatcgct	gctgggcgct	cttcctgtct	ctctgctgct	acctgcgtct	ggtcagcgcc	60
	gagggggacc	ccattcccga	ggagctttat	gagatgctga	gtgaccactc	gatccgctcc	120
	tttgatgatc	tccaacgcct	gctgcacgga	gaccccgagg	aggaagatgg	ggccgagttg	180
	gaacctgaaca	tgaccgcgtc	ccactctgga	ggcgagctgg	agagcttggc	tcgtggaaga	240
	aggagcctgg	gttccttgac	cattgctgag	cgggccatga	tcgccgagtg	caagacgcgc	300
	accgaggtgt	tcgagatctc	ccggcgcttc	atagaccgca	ccaacgcaa	cttcctggtg	360
	tgcccgccct	gtgtggaggt	gcagcgctgc	tccggctgct	gcaacaaccg	caacgtgcag	420
	tgccgccccca	cccaggtgca	gctgcgacct	gtccaggtga	gaaagatcga	gattgtgcgg	480
	aagaagccaa	tctttaagaa	ggccacggtg	acgctggaag	accacctggc	atgcaagtgt	540
	gagacagtgg	cagctgcacg	gcctgtgacc	cgaagcccgg	ggggttccca	ggagcagcga	600
	gccccaaacgc	ccccaaactcg	ggtgaccatt	cggacggtgc	gagtcgcgcg	gccccccaag	660
	ggcaagcacc	ggaaattcaa	gcacacgcac	gacaagacgg	cactgaagga	gacccttggg	720
	gcctag						726
35	<210> 93						
	<211> 1512						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
40	<300>						
	<302> TGFbetaR1						
	<310> NM004612						
45	<400> 93						
	atggaggcgg	cggctcgctgc	tccgcgtccc	cggctgctcc	tcctcgctgct	ggcggcgggcg	60
	gcggcgggcg	cggcggcgct	gctcccgggg	gcgacggcgt	tacagtgttt	ctgccacctc	120
	tgtacaaaaag	acaatttttac	ttgtgtgaca	gatgggctct	gctttgtctc	tgtcacagag	180
	accacagaca	aagttatata	caacagcatg	tgtatagctg	aaattgactt	aattcctcga	240
	gataggccgt	ttgtatgtgc	accctcttca	aaaactgggt	ctgtgactac	aacatattgc	300
	tgcaatcagg	accattgcaa	taaaatagaa	cttccaacta	ctgtaaaagtc	atcacctggc	360
	cttggtcctg	tggaactggc	agctgtcatt	cttggaaccg	tgtgcttcgt	ctgcatctca	420
	ctcatgttga	tggtctatat	ctgccacaac	cgcactgtca	ttcaccatcg	agtgccaaat	480
	gaagaggacc	cttcattaga	tcgccctttt	atttcagagg	gtactacgtt	gaaagactta	540
	atztatgata	tgacaacgtc	aggttctggc	tcaggtttac	cattgcttgt	tcagagaaca	600
	attgcgagaa	ctattgtgtt	acaagaaagc	attggcaaag	gtcgatttgg	agaagtttgg	660
	agaggaaaagt	ggcgggggaga	agaagttgct	gttaagatat	tctcctctag	agaagaacgt	720
	tcgtgggttcc	gtgaggcaga	gatttatcaa	actgtaatgt	tacgtcatga	aaacatcctg	780
	ggatttatag	cagcagacaa	taaagacaat	ggtacttggg	ctcagctctg	gttgggtgtca	840
	gattatcatg	agcatggatc	cctttttgat	tacttaaaaca	gatacacagt	tactgtggaa	900
60	ggaatgataa	aacttgctct	gtccacggcg	agcggctctt	cccatcttca	catggagatt	960
	gttgggtaccc	aaggaaaagcc	agccattgct	catagagatt	tgaaatcaaa	gaatatcttg	1020
	gtaaagaaga	atggaacttg	ctgtattgca	gacttaggac	tggcagtaag	acatgattca	1080
	gccacagata	ccattgatat	tgctccaaac	cacagagtgg	gaacaaaaag	gtacatggcc	1140

	cctgaagtgc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtaacct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggccttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaagg	tgaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tccgaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atTTTTgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccgggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctgggttg	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccccg	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	tccaggggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccacctgtgt	ctctaactagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatact	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tggaaccggg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cggggccaatg	gagggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tctcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggcctgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggagg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
5	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttccctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
10	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300
	ttaggtgctt	ctccatatcc	tggggtaaa	attgatgaag	aattttgtag	gcgattgaaa	3360
	gaaggaaacta	gaatgagggc	ccctgattat	actacaccag	aaatgtacca	gacctgctg	3420
15	gactgctggc	acggggagcc	cagtcagaga	cccacgtttt	cagagttagt	ggaacatttg	3480
	ggaaatctct	tgcaagctaa	tgctcagcag	gatggcaaa	actacattgt	tcttccgata	3540
	tcagagactt	tgagcatgga	agaggattct	ggactctctc	tgccctacctc	acctgtttcc	3600
	tgtatggagg	aggaggaagt	atgtgacccc	aaattccatt	atgacaacac	agcaggaatc	3660
	agtcagtatc	tgcaagaacg	taagcgaaa	agccggcctg	tgagtgtaaa	aacatttgaa	3720
20	gatatcccg	tagaagaacc	agaagtaaaa	gtaatcccag	atgacaacca	gacggcagat	3780
	ggtatgggtc	ttgcctcaga	agagctgaaa	actttggaag	acagaaacca	attatctcca	3840
	tcttttgggtg	gaatgggtgc	cagcaaaaagc	agggagtctg	tggcatctga	aggctcaaac	3900
	cagacaagcg	gctaccagtc	cggatatcac	tccgatgaca	cagacaccac	cgtgtactcc	3960
	agtgaggaag	cagaactttt	aaagctgata	gagattggag	tgcaaaccgg	tagcacagcc	4020
25	cagattctcc	agcctgactc	gggg				4044

<210> 95

<211> 4017

30 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> Flt1

35 <310> AF063657

<400> 95

	atgggtcagct	actgggacac	cggggtcctg	ctgtgcgcgc	tgctcagctg	tctgcttctc	60
	acaggatcta	gttcagggtc	aaaattaaaa	gacccgaac	tgagttaaaa	aggcaccag	120
40	cacatcatgc	aagcaggcca	gacactgcat	ctccaatgca	ggggggaagc	agcccataaa	180
	tgggtctttgc	ctgaaatggg	gagtaaggaa	agcgaaagc	tgagcataac	taaactctgcc	240
	tgtggaagaa	atggcaaaaca	attctgcagt	actttaacct	tgaaacacagc	tcaagcaaac	300
	cacactggct	tctacagctg	caaatatcta	gctgtacctc	cttcaaagaa	gaaggaaaca	360
	gaatctgcaa	tctatatatt	tattagttag	acaggttagac	ctttcgtaga	gatgtacagt	420
45	gaaatccccg	aaattataca	catgactgaa	ggaaggagc	tcgtcattcc	ctgccgggtt	480
	acgtcaccta	acatcactgt	tacttttaaaa	aagtttccac	ttgacacttt	gatccctgat	540
	ggaaaacgca	taatctggga	cagtagaaa	ggcttcatca	tatcaaagtc	aacgtacaaa	600
	gaaatagggc	ttctgacctg	tgaagcaaca	gtcaatgggc	atttgtataa	gacaaactat	660
	ctcacacatc	gacaaaccaa	tacaatcata	gatgtccaaa	taagcacacc	acgcccagtc	720
50	aaattactta	gaggccatac	tcttgtcctc	aattgtactg	ctaccactcc	cttgaacacg	780
	agagttcaaa	tgacctggag	ttaccctgat	gaaaaaaata	agagagcttc	cgtaaggcga	840
	cgaattgacc	aaagcaattc	ccatgccaac	atattctaca	gtgttcttac	tattgacaaa	900
	atgcagaaca	aagacaaagg	actttatact	tgtcgtgtaa	ggagtggacc	atcattcaaa	960
	tctgttaaca	cctcagtgca	tatatatgat	aaagcattca	tactgtgtaa	acatcgaaaa	1020
55	cagcaggtgc	ttgaaaccgt	agctggcaag	cggctctacc	ggctctctat	gaaagtgaag	1080
	gcattttccct	cgccgggaag	tgtatgggta	aaagatgggt	tacctgcgac	tgagaaatct	1140
	gctcgctatt	tgactcgtgg	ctactcggtt	attatcaagg	acgtaactga	agaggatgca	1200
	gggaattata	caatcttgct	gagcataaaa	cagtcaaaatg	tgtttaaaaa	cctcactgcc	1260
	actctaattg	tcaatgtgaa	accccagatt	tacgaaaagg	ccgtgtcatc	gtttccagac	1320
60	ccggctctct	acccactggg	cagcagacaa	atcctgactt	gtaccgcata	tggtatccct	1380
	caacctacaa	tcaagtgggt	ctggcacccc	tgtaaccata	atcattccga	agcaagggtg	1440
	gacttttgtt	ccaataatga	agagtccttt	atcctgggatg	ctgacagcaa	catgggaaac	1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttgggtg	tggctgactc	tagaattttc	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagtctttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaattc	ggagctgac	2280
	actctaact	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataattggc	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtaacaa	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaaac	tgtctgggag	ctgccacca	2700
	caaggagggc	ctctgatgg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgct	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagtccctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tcagagaaca	acgtggtgaa	gatttgggat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agataactga	3180
	cttcctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaag	tattttcagct	3600
	ccgaagtta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccca	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgtcgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgctg	3960
	tgtccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcccgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgcaggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgtactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tgcgaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggagggtg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caaccccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcttgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagtg	gctcaaaggga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccccg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggt	ggtgaatgtg	1260
	ccccccca	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	ctcgcacggc	ctacgggggtg	cccttgcttc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgccg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaaggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaaagg	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gcccgcagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagca	cgaggggccac	tatgtgtgcg	aagtgcaaga	ccggcgcagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcgggtgcagg	ccttggaagc	ccctcggtctc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgcctg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtacaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgtc	2340
	ggtaccggcg	tcctcgtgtg	cttcttctgg	gtcctcctcc	tctcatctct	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggtacg	gcgccttcgg	gaaggtgggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcagcagc	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgagc	2760
	ggccccctca	tgggtgatcgt	ggagttctgc	aagtaaggca	acctctccaa	cttctctgcg	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacaggggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
45	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgcg	tccacagaga	cctggctgct	3120
	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgacttttg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccca	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggtgcc	cctgaagtgg	3240
	atggccctcg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggctcctt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgagggcccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgcccgat	catgctgaac	tgtgtgtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccaaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggtagaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	ctacaaaagg	ctctgtggac	aacagacag	acagtgggat	ggtgtgggcc	3840
	tccgaggaggt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggcgcgtgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcatata	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagatgt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggatgt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgatttatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgctatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctgggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtga	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggag	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaaatcaat	ttgtcttaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcacaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgcaca	ttttgatcat	ggagctttaa	aatgcattcc	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcactctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatggg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggcgcgtggg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtgcaggt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	caatattggc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctctc	atgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggccttggc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

5   ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttttag gcgattgaaa 3360
    gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
    gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
    ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcttacctc acctgtttcc 3600
    tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
    agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
    gatatccccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
    ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10  tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
    cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
    agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
    cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15  <210> 98
    <211> 1410
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20  <300>
    <302> MMP1
    <310> M13509

25  <400> 98
    atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgtttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
    ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
    tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggccagtg 180
    gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30  gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgctgatgt ggctcagttt 300
    gtctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
    tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcctcgggac aactctctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35  cttgctcatg cttttcaacc agggccagggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaagggtga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    accttcagt gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
    ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccac ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40  aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cgggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
    cgggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcaggggac agaattgtgct acacggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcata 1140
45  ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
50  aatagctgggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

    <210> 99
    <211> 1743
    <212> DNA
55  <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> MMP10
    <310> XM006269

60  <400> 99
    aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaagggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 5 tcttgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
 tacatacagg atttgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccctt 840
 ggtgccaca aaatctgttc ctctgggata tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 15 gtctctcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttctctcaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttcttgcatt ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt agaaataact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 30 ctt 1743

<210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

40 <400> 100

atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cggcccaccac 120
 ctccatgccg agcaggaggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccgga 180
 45 cctgcccttg ccacgcagga agcccccgcg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccc acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt ccatggcag 360
 ttggtgcagg agcagggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgaatgt 420
 50 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggcgctgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttct actatgatga gacctggact 600
 atcgggggat accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 55 tggcccactg tcacctccag gaccccagcc ctgggcccct aggttgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccgc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccgg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaagggtgt 1080
 60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc ccgcacccct caccgagctg 1140
 ggcctggatg ggttcccggg ccatgctgcc ttggtctgg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcaccggcg tgtagacagt 1260

```

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatoga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggctgt 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

```

5

```

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

```

15

```

<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gtcctcgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggt agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
aaggaaaaaa tocaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
gtgggttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtcc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgcaaatac ctgacaattc agraccagct 1080
ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atttcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggagggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctgggt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggac taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

```

45

```

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

50

```

<400> 102
atgcatccag gggtcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcgggccctg 60
ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
cgctacctga gatcatacta ccactcgaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtcct tcttcgggct agaggtgact 240
ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgactctctt tggaattaa gacgatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttctc cctggggcaa attatggagg agatgcccat 600

```

60

```

5   tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggttget 660
    gcgcatgagt tcggccactc cttagggtctt gaccactcca aggacctgg agcactcatg 720
    tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cacttttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780
    gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
    ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
    atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggttg tgcggagctg 960
    tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
    ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaaat tttgggctct taatggttat 1080
    gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
10  aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
    caggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
    gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
    atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
    cgcgctcatgc cagcaaattc cattttgtgg tgtaa 1416
15

```

<210> 103

<211> 1749

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP14

<310> NM004995

25

<400> 103

```

    atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgtctcc ccctgtctac gctcggcacc 60
    gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
    caatatgggt acctgcctcc cggggaccta cgtaccacac cacagcgctc accccagtca 180
    ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacgggt tgcaagtaac aggcaaagct 240
    gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
    gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa gctacgccca tccagggtct caaatggcaa 360
    cataatgaaa catctttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
    tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
35  gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
    tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg ctctctggcc 600
    catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
    tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720
    ctggggcatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccttt 780
40  taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgcgc gggcatccag 840
    caactttatg ggggtgagtc aggggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
    tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacctt atgggcccac catctgtgac 960
    gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
    ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
45  tggcggggccc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
    ttcttcaaa gagaacaagc ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
    aagcacatta aggagctggg ccgagggtct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
    tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
    gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
50  gagtctccca gaggtcatt catgggcagg gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
    aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
    gccctgaggg actggatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
    gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcg gcgggcggt gagcgcggt 1620
    gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
55  ttcttcagac gccatgggac cccaggcgga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
    aaggtctga

```

<210> 104

<211> 2010

<212> DNA

60 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5

<400> 104

	atgggagcgc	acccgagcgc	gcccggagcg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cgggcgggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tggtgcttct	gggctgcctg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttccgccc	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtgggggtg	cagaccagtt	cggggtacga	360
	gtgaaagcca	acctgcgggc	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaa	420
	aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
	gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
	tttgccctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
	tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcattag	780
20	ctggggcacg	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcggc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctcccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcgggc	cccaaagccg	ggccccccag	tcacgccccg	agccacagag	1080
25	cggcccgacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cgcggggaga	tgttcgtggt	caagggcgcg	tggttctggc	gagtcgggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atcccatgcc	catcggggc	ttctggcggt	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
	gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atccccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggag	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttccctgag	1560
	aatgacgcag	cctacacctg	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgctgcgga	tggagcccgg	ctaccccagg	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
	gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
	gcacgggacg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccaactg	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
	ggcctcacct	acgcgctggg	gcagatgcag	cgcaaggggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50

<400> 105

55

60

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
	ttcaatgtgg	aggtttgggt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
	tcagtgtctg	gctctgcaga	gacctgcag	tctgcctcag	ctgccatgca	cgagttctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
	ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
	aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

5 ggagaggggag gattttttggc acatgcctac ttccctggac caggaatttg aggagatacc 660
 ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggtttttggcg agtgagaaac aacaggggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagttttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatatttg 1380
 agatatagt aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaaggggatcc ctgaatctcc tcaggggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaagggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccatacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattcttg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 20 gtttacactg tgttcagtt caagagggaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106
 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

35 <400> 106
 atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcatacctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccagggc tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagcccccac caagtggaa aagaggaacc tgctcgtggag ggtccggacg 180
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggtcttga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcggggcag caccgcggac 300
 40 atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggcccccgc 360
 ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgcggggga caccactttt 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgggtg ggtgacccgc tgcgtacgg gctcccctac 600
 gaggacaagg tgcgctgtc gcagctgtac ggtgtgcggg agtgctgtgc tcccacggcg 660
 45 cagcccgagg agcctccctt gctgcccggag cccccagaca accggtccag cgccccgccc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggg 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctgggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
 gtggacgccg gtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttta aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctccgcg ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacacatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccgcc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgctggacga cgccatgcgc 1200
 tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 55 gagctggagg tggcaccgg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggac cggcagaggg gcccgcgcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagcgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctg tggacagcgg ccagggcct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc cgcgcgcca tcatcaagtt ccccggcgat 120
gtcgccccc aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
ccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagtcc 240
tttgactgc cccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctgcgaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgtg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggt 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga agggcaagtg 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctgggt cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgcat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc ttccccttca ctttctggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtgc ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccga tttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cccccaca 1380
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggccgactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggatcccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgcccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcggcgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgcgt tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaacccacc	ttacatacag	gatttgtaat	360
	tatacaccag	atttgccaaa	agatgctggt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
5	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaatgtt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tggggccagg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aattttatttc	tcgttgctgc	tcatgaaatt	660
	ggccactccc	tgggtctctt	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tcggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctcccc	tgactccctt	gagacccccc	tggtacccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgcc	agccaactgt	gatcctgctt	tgctccttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatcttttaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcatttttggc	catctcttcc	tcaggcgctg	1020
15	gatgccgcat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcggtttca	tttttaaagg	aaatcaattc	1080
	tgggcatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccctaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccatttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgctgtt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttatttcttt	actggatctt	cacagttgga	gtttgaccac	1380
	aatgcaaaag	aagtgcacac	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210> 109						
25	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
35	atgttctccc	tgaagacgct	tccattttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
	tttcctgtat	cttctaaaga	gaaaaatata	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagtcc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagttc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
	ttaacccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
40	acccacagc	tgtcagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcaccag	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
45	cattcttttg	ggctcgctca	ctcctctgac	cctgggtgct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaag	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggaccaa	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtgc	aaatgaattt	tatttctcta	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	attttcctat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaagg	1080
	tatcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacaat	tcattggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	caggtgcctt	tccaggaata	1260
55	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttcagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtggacca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

	atgagcctct	ggcagccccct	ggtccttggtg	ctcctgggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
	cccagacagc	gccagtccac	ccttggtgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
10	gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatgggt	acactcgggt	ggcagagatg	180
	cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
	cccagagaccg	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgctgg	300
	gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
	atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcgga	gaattgccc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
15	tttggccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgcg	tcaccttcac	tcgctgttac	480
	agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	gggtgcgcgg	agcacggaga	cgggtatccc	540
	ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggccccgg	cattcagggg	600
	gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccttgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
	cggttttgaa	acgcagatgg	cgccgcttgc	cacttcccc	tcattcttga	gggcgctccc	720
20	tactctgcct	gcaccaccga	cggtcgctcc	gacggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
	aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccaggac	840
	ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
	gcctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctggg	gcgccaccac	cgccaactac	960
	gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgcccc	acccgagctg	actcgacggg	gatggggggc	1020
25	aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
	tgtaccagcg	agggccgcgg	agatgggcgc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
	agcgacaaga	agtggggcct	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcct	cgtggcggcg	1200
	catgagttcg	gccacgcgct	gggccttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
	cctatgtacc	gcttcaactga	ggggcccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
30	cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
	cccacggctc	ccccgacggg	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
	cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggcccc	caggtcccc	cactgctggc	1500
	ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	ccggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
	ttcgacgcca	tcgcgagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35	cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggcccc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
	cccgcgctgc	cccgaagct	ggactcgggc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
	ttcttctctg	ggcgccaggt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtgctgg	cccaggcgct	1800
	ctggacaagg	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccagggtg	ccggggccct	ccggagtggc	1860
	agggggaaga	tgctgctgtt	cagcggggcg	gcctctggga	ggttcgacgt	gaaggcgacg	1920
40	atgggtggatc	cccggagcgc	cagcgaggtg	gaccggatgt	tccccggggg	gcctttggac	1980
	acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
	cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
	atcctgcagt	gccctgagga	ctag				2124

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

<400> 111

	atggctgacg	ttttcccggg	caacgactcc	acggcgctctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
	gcccgcgaaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
	gcgcgcttct	tcaagcagcc	cacctttctg	agccactgca	ccgacttcat	ctgggggttt	180
	gggaaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
60	tttgttactt	tttcttgtcc	gggtgcggat	aagggacccg	acactgatga	ccccaggagc	300
	aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttaacga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
	ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggattttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
5	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagtccc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	ccggttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagt	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtatttctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggtatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctcct	gttgtatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atttgatggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttt	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	cccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcgcgcg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcgaaag	gcgcctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgttttgttg	tgcaaacg	gtgccatgaa	240
	tttgcacat	tctcctgc	tggcgctgac	aagggccag	cctccgatga	cccccgac	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgcctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcgcg	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgcac	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcgcgcag	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaa	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattggt	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaagggtcat	gcttttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tatttttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tggtcttctt	acagagtaag	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtccctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
 15 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> PKC delta
 <310> NM006254

<400> 113
 25 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaagtc gacgttcgat 180
 gcccacatct atgaggggag cgctcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaaccg gccaaaatcc actacatcaa gaacctagag 480
 tttatcgcca ccttctttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcacggcag atgcaactgg accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
 ggcacacaac agaagccttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcttgggcaa aggcagcttc 1080
 gggaaaggtgc tgcttgagaa gctgaagggg agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtgca ccatggttga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatatte 1500
 ggggagagcc gggccagcac ctcttggggc acccttgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620
 atgtctattg gccagtcccc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 ccttctttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccacccttc 1860
 55 agggccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaa ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcctct cctttgtgaa ccccaaatc gagcacctcc tgggaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

```

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
ggggtgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggacccct atctgacggg gagcgtggac caggtgctcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcctgtct ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgcct cggacacctt cgagggttgg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gaggtttact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccggtatctt aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggtc 480
atgctgaaggc gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgccaaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgacctt aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attggggtta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaaggggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggccgc aatcaacctt tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcacttatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgtttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgctgttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga atgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgccttct agacccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

```

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

```

atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
55 gcacggaaac acccgtaoct taocaaactc tactgtctgt tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatatg aaatgggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctccga 240
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgtg 480

```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtggggcc ctggggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgagggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagtcctg gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
 5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgccatc 720
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaacccaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccggaag agccggtact cacccttggtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aaggtttctc ctacttttggg gaagacctga tgccctga 948

10 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20 <400> 116
 atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggtttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgtt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
 aagtgcata actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccc tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgattht gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780
 ttggttcgat taacaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaattgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagataca 1200
 accagcactt tctgtggtac tctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
 atggagcaaa aacagggtgg acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttgggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcactccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaagggtttt agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gacctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtgatat	ccaggaaggg	gatcttattg	aagtgggtctt	gtcagcttcc	120
	gccacctttg	aagactttca	gattcgtccc	cacgctctct	ttgttcattc	atacagagct	180
	ccagctttct	gtgatcactg	tggagaaatg	ctgtgggggc	tggtagctca	aggtcttaaa	240
5	tgtgaagggg	gtggtctgaa	ttaccataag	agatgtgcat	ttaaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgtga	ggcgggagaag	gctctcaaac	gtttccctca	ctgggggtcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgcc	cctgatgagc	cccttctgca	aaaatcacca	420
	tcagagtcgt	ttattgggtcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
	attcaccttg	acaagatttt	gatgtctaaa	gttaaagtgc	cgcacacatt	tgtcatccac	540
10	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagtac	tgcaagaagc	ttctgaaggg	gcttttcagg	600
	cagggccttg	agtgc aaaga	ttgcagattc	aactgccata	aacgttgtgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcga	agtgaccatt	aatggagatt	tgcttagccc	tggggcagag	720
	tctgatgtgg	tcattggaaga	agggagtgat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtgggctc	780
	atggatgata	tggagaagagc	aatggtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgccag	840
15	aacgacagtg	gcgagatgca	agatccagac	ccagaccacg	aggacgccaa	cagaaccatt	900
	agtcctcatca	caagcaacaa	tatcccactc	atgagggtag	tgcagctctg	caaacacacg	960
	aagaggaaaa	gcagcacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcgga	aacggcacta	ttggagattg	gatagcaaat	gtattaccct	ctttcagaat	1080
	gacacaggaa	gcaggtacta	caaggaaatt	cctttatctg	aaattttgtc	tctggaacca	1140
20	gtaaaaactt	cagctttaat	tcctaattggg	gccaatctct	attgttttga	aatcactacg	1200
	gcaaatgtag	tgtattatgt	gggagaaaaat	gtggtcaatc	cttccagccc	atccacaaat	1260
	aacagtggtc	tcaccagtg	cggttggtgca	gagtgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cagcatgccc	ttatgcccgt	cattcccgaag	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttcagta	tcaaattgcc	agattcaaga	aatgtgggac	1440
25	atcagcacag	tatatcagat	ttttcctgat	gaagtactgg	gttctggaca	gtttggaatt	1500
	gtttatggag	gaaaacatcg	taaaacagga	agagatgtag	ctattaaaaat	cattgacaaa	1560
	ttacgatttc	caacaaaaca	agaaagccag	cttcgtaatg	aggttgcaat	tctacagaac	1620
	cttcacacac	ctgggtgttg	aaatttgag	tgtatgtttg	agacgcctga	aagagtgttt	1680
	gttggttatg	aaaaactcca	tggagacatg	ctggaaatga	tcttgtcaag	tgaaaagggc	1740
30	aggttgcccag	agcacataac	gaagttttta	attactcaga	tactcgtggc	tttgccggc	1800
	cttcattttta	aaaatatcgt	tcactgtgac	ctcaaaccag	aaaatgtgtt	gctagcctca	1860
	gctgatccct	ttcctcaggt	gaaactttgt	gatttttggt	ttgcccggat	cattggagag	1920
	aagtcttttc	ggaggtcagt	gggtgggtacc	ccgccttacc	tggctcctga	ggctcctaag	1980
	aacaagggct	acaatcgctc	tctagacatg	tggctctgtg	gggtcatcat	ctatgtgaag	2040
35	ctaagcggca	cattcccatt	taatgaagat	gaagacatac	acgaccaa	tcagaatgca	2100
	gctttcatgt	atccaccaaa	tccttggaag	gaaatatctc	atgaagccat	tgatcttatc	2160
	aacaattttgc	tgcagtaaaa	aatgagaaag	cgctacagt	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggtctac	aggactatca	gacctgggtta	gatttgcgag	agctggaatg	caaaatcg	2280
	gagcgctaca	tcacctga	aagtgatgac	ctgaggtggg	agaagtatgc	agcgagcag	2340
40	gggctgcagt	acccacaca	cctgatcaat	ccaagtgc	gccacagtga	cactcctgag	2400
	actgaagaaa	cagaaatgaa	agccctcggt	gagcgtgtca	gcacccatg	a	2451
	<210> 118						
45	<211> 2673						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
50	<302> PKC nu						
	<310> NM005813						
	<400> 118						
	atgtctgcaa	ataattcccc	tccatcagcc	cagaagtctg	tattaccac	agctattcct	60
55	gctgtgcttc	cagctgcttc	tccgtgttca	agtcctaaga	cgggactctc	tgcccgaactc	120
	tctaattgga	gttccagtgc	accatcactc	accaactcca	gaggctcagt	gcatacagtt	180
	tcatttctac	tgcaaatggg	cctcacacgg	gagagtgtta	ccattgaagc	ccaggaactg	240
	tctttatctg	ctgtcaagga	tcttgtgtgc	tccatagttt	atcaaaagtt	tccagagtgt	300
	ggattctttg	gcattgtatga	caaaattctt	ctctttcgcc	atgacatgaa	ctcagaaaac	360
60	atgtttgcagc	tgattacctc	agcagatgaa	atacatgaag	gagacctagt	ggaagtgggt	420
	ctttcagctt	tageccacagt	agaagacttc	cagattcgtc	cacatactct	ctatgtacat	480
	tcttacaaag	ctcctacttt	ctgtgattac	tgtggtgaga	tgtgtgtggg	attggtacgt	540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttggg	gtgggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaat	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cccccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaa	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atctcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacagagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tgggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcactttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcatagtag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatatt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaaag	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtccg	cttccagaac	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgtctgt	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcacat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggtaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgaggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatacc	atggagagaa	2400
	atttctgggt	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaaagc	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggtcacagg	actatcagac	ttggccttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatattgga	agaagatcct	ttaa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
50	<400> 119						
	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatt	cagatcattg	tgaaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaggagc	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gcttttgcac	agcgcggggg	tgccatcaag	caggcaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acatttttgt	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagtattagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaacatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccaccc	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatgggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggttg	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgacac	aaatgtttgg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatTTTTtgc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttcttttct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgtttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactgggtgg	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttcactctc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcac	gaaccccggg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcctggccc	gtcagtgceag	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctc	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tcggggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcttc	atcccgaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtg	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttctctg	tcggattaca	ctctgtcttc	960
	cagacgacaa	tgcggttggt	cctggtcatt	gagtagctca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcc	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctc	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgccccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	gggtggcgct	gggagtcctc	1320
	atgttttgaga	tgatggccgg	gcgctccccc	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggacct	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaaccccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60
gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
25 gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

<210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccg cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggacacc tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccgatgcag 300
atcctcatga tccggtacct gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcctgtg agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcacc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgcgcgcg ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcaacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctccc 60
ggctcctcgc aggcgccccg cgccgcgcgc gccttcagag ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cggctctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggtctg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcatgccac gggaggtgtg tatagatgtg 420
 gggaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttcttttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgcg tgaacaccag cagcagctac 540
 ctcagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccca accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttccctgccg tgcagtgtca aactggatgt ttacagacaa 660
 10 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt tttcctcgga tgcaggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaaca aggagctgga tgaagagacc tgtcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaa cacatgccag 1020
 15 tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20
 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25
 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30
 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctgggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggctgct tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggttgaggc tcaaaagtgt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tcgggtccact aggtttgctg caactttcta tgacattgaa 300
 aactataaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggaggtgg ccagtgcgct ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaaca ttccaaaca gctctttgag atatcagtg ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgccctg ttaaagttgc caatcataca gggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaagttaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 45 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcga agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgccccctttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50
 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55
 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60
 <400> 125
 atggccttgg ccggggccccc tgcggggcggc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
 ggggcccggc cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

5 gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcccggc ccgcccggc cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgcctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgcccggc 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
 ctggcccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 tccccggggg agaagtacag ctatgagacc tactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccaaagaag ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
 10 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgccctgg cctacgtgac gtgtcaggac ctctgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
 atggttatgg tgatcaaagc cctcctcgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttccg gtgccttgag 900
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
 15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgctc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgctggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccaccaga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
 20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttggattt ctga 1314

<210> 126
 <211> 166
 25 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

<300>
 <302> EBER-1
 30 <310> Jo2078

<400> 126
 ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
 tcccgggtac aagtcccggg tgggtaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctgcccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtgggtccgca tgtttt 166

<210> 127
 <211> 172
 40 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> EBER-2
 45 <310> Jo2078

<400> 127
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggg attcggcttg tccgctatct tt 172

<210> 128
 <211> 651
 55 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS2
 60 <310> AJ238799

<400> 128

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggtct gataactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtgggtt acaatatattt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
    cgcgatgccg tcatacctcct cacgtgcgcg atccacccag agctaatactt taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttgc tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcattgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
    ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcaccccact gcgggactgg gccacgcgag gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgcccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgaca 120
    ggggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacagggg atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtgga 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accacccaac atacctcctt gtttaacatc 300
    ctggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgttg cctttaaggt catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtctgtc gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgccctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgattttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgcccgcga ttgcccgggag tcccccttctt ctcatgtcaa 120
 cgtgggttaca agggagtctg gcccgggcgac ggcacatgac aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca cccgacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacgggccc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattatto tagggcgctg tggcgggttg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggg cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccgtca tgactcccc gagcgtgacc tcactgaggg caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttcggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccggat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccctc ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 25 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgcctctg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccatac atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgctaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aagggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcctgtaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctcgct ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgttgtctcc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa cgggcagaact cgggctatcg ccggtgcccg 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggctatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagggtgataa catcatgctc ctccaattgt tcagtgcgcg acgatgcatc tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta ccccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgtgg 1260
 gcaaggatga tcctgatgac tcatttcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tggtactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgcccct gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttctgttctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgggttcatt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtggctctc accgcaacac 120
 20 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgag tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgcgggcccc aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tccggctgcc gtgtgcaccc 480
 gagggggttg gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggt 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccctc cggccgtacc gcagacattc caggtggccc 600
 atctacacgc cctactgggt agcggcaaga gcactaagggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgtc ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggt ggttgctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgcactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agcggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cctttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgc gagacctcag ttaggtttcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 gggtgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc cctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaaa 1740
 tgtggaagt tctcatacgg ctaaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctatttaaat 60

5 cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata ttctggacaa gttttcfaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaacccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccctc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atgggtccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgcagacc cgcccgctggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttgggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcccagct cctggccctg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtggtct catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgtgccc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgcctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagcccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaagtctc cgcgaccgc gctgcccctg ggagccagt ccctctgtgt cgtggctctc 120
 50 tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagacc cgccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcca ccctgcccct ctctttgcta tgactaaaat gaattccctc 300
 atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcatg tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga ggggtttatta tacactgtca 720
 gatgttgggt ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
 agcgagctc tgggtctctg tgaagagggt gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

```

ttccatgccg  tgccccgagga  atttctccaa  ctctgggtatc  ttcataaaat  cgggtgcactg  1020
agaatgcagc  tggaccccatg  tgaagatacc  tcactccagc  ccacttccta  g              1071

```

5 <210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

```

<400> 137
15 atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgcacagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
   tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
   aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcctct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
   ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggg atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240
   tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
   acaggggtgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
   cctgaatgca agttttaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
   ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttg gattaaataa ggaagggcaa 540
   gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttgggggaaac ggtcccgaag 660
   cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
   gtcaacaaga gtaagacaac atag              744

```

30 <210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

```

<400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
   ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggagg 120
   ctgaacgat tcgcagttaa tcttggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
   ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggcacagaag aacttagatc attatataat 240
   acagtacgca ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
   gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
   caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
   gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
   ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata agtgcattcc atgtgcattc 660
   gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
   agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
   atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
   agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccgggtc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
   ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagatttgt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
   gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
   agagtgttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
   ggcaatttta ggaaccaaag aaagattggt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtctgt ggaaatgttg aaaggaagga 1260
   caccaaataa aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
   tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacaga ccaccagaa 1380

```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctggtcacia 1500
 taa 1503

5

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15

<400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacggggt gggggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctgggtcaggg cccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgagggt gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg ttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagcccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagt 540
 25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcatgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggcctgcct gctgccgtgt ctcagttag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
 ggactctgcc agtgctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45

<400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtagca ctgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

50

<210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

60

<400> 141
 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
 ucuaacuuc uuucgagau ggggu 24

20 <210> 143
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
 ist

30 <400> 143
 uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
 1-Gens ist

45 <400> 144
 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
 augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
 <211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

10 <400> 146
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 150
ccacaugaag cagcagcagu u 21

5

<210> 151
<211> 21
<212> RNA
10 <213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
15 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

20

<210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

30

<400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

35

<210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45

<400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

50

<210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60

<400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist
 10 <400> 155
 gaugaggauc guuucgcaug a 21
 15 <210> 156
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
 25 <400> 156
 augcgaaacg auccucaucc u 21
 30 <210> 157
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist
 <400> 157
 40 acaggaugag gaucguuucg caug 24
 <210> 158
 <211> 24
 45 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
 <400> 158
 55 ugcgaaacga uccucauccu gucu 24
 <210> 159
 <211> 24
 <212> RNA
 60 <213> Künstliche Sequenz
 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

```

5      <210> 164
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10      (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

      <400> 164
15      ccacaugaag cagcacgacu                                     20

      <210> 165
      <211> 22
      <212> RNA
20      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25      antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 165
      agucgugcug cuucaugugg uc                                     22

30      <210> 166
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

35      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
40      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 166
      agucgugcug cuucaugugg                                     20

      ,

45      <210> 167
      <211> 24
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

50      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

55      <400> 167
      ccacaugaag cagcacgacu ucuu                                     24

      <210> 168
60      <211> 21
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuu ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24